

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



TESIS DOCTORAL

**Trasplante renal de bloque pediátrico: otro tratamiento
más para la insuficiencia renal crónica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Ángeles Moreno de la Higuera Díaz

DIRECTORES

**Ana Isabel Sánchez Fructoso
Alberto Barrientos Guzmán**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de doctorado en investigación en ciencias médico-quirúrgicas

Departamento de Medicina Interna



**U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D**

TESIS DOCTORAL

**TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIÁTRICO:
OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA
RENAL CRÓNICA**

M^a Ángeles Moreno de la Higuera Díaz

Directora: Dra. Ana Isabel Sánchez Fructuoso

Director: Dr. Alberto Barrientos Guzmán

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de doctorado en investigación en ciencias médico-quirúrgicas

Departamento de Medicina Interna



**U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D**

**TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIÁTRICO:
OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA
RENAL CRÓNICA**

M^a Ángeles Moreno de la Higuera Díaz

Directora: Dra. Ana Isabel Sánchez Fructuoso

Director: Dr. Alberto Barrientos Guzmán

Madrid, 2015

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS (1)



Profesor D. Alberto Barrientos Guzmán

Catedrático Emérito de Nefrología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Exjefe de Servicio de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Doctora Ana Sánchez Fructuoso

Responsable del Servicio/ Jefe de Sección de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Profesora asociada al Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado " TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIÁTRICO: OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA", ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección por Dña. M^a Ángeles Moreno de la Higuera y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Prof. Alberto Barrientos Guzmán

Dra. Ana Sánchez Fructuoso

Madrid 1 de Octubre del 2015.

Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	<i>M^a Angeles Moreno de la Higuera Díaz</i>
Título de la Tesis	TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIÁTRICO: OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
Facultad o Centro	<i>Facultad de Medicina</i>

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	<i>Ana Isabel Sánchez Fructuoso</i>
Centro al que pertenece y dirección	<i>Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos y Departamento de Medicina, UCM. Avda Martín Lagos s/n 28040 Madrid</i>
D.N.I/Pasaporte	<i>50807658Z</i>
e-mail	<i>sanchezfructuoso@gmail.com</i>

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	<i>x</i>			
Definición Objetivos	<i>x</i>			
Metodología	<i>x</i>			
Relevancia Resultados	<i>x</i>			
Discusión / Conclusiones	<i>x</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis titulada "TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIÁTRICO: OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA" es el estudio realizado en mayor número de trasplantes renales y con mayor tiempo de seguimiento de lo publicado hasta ahora en la literatura médica, que aportará importantes datos en el campo de este tipo de actividad.

Por todo ello, pienso que la originalidad, rigurosa metodología y la relevancia de los resultados obtenidos en este trabajo son de buen nivel y reúnen los requisitos necesarios para ser admitidos a trámite para tesis doctoral.

Madrid, a 10 de Octubre de 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	<i>M^a Angeles Moreno de la Higuera Díaz</i>
Título de la Tesis	TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIÁTRICO: OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
Facultad o Centro	<i>Facultad de Medicina</i>

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	<i>Alberto Barrientos Guzmán</i>
Centro al que pertenece y dirección	<i>Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos y Departamento de Medicina, UCM. Avda Martín Lagos s/n 28040 Madrid</i>
D.N.I/Pasaporte	<i>1066163K</i>
e-mail	<i>alberbarry@gmail.com</i>

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
Originalidad	<i>x</i>			
Definición Objetivos	<i>x</i>			
Metodología	<i>x</i>			
Relevancia Resultados	<i>x</i>			
Discusión / Conclusiones	<i>x</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis titulada “ TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIATRICO: OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA” es un estudio realizado en un importante número de pacientes trasplantados renales de donantes pediátricos en bloque comparados con donantes adultos en el que se refleja la experiencia más importante a nivel mundial y con mayor tiempo de seguimiento.

Ello unido a la rigurosa metodología y relevancia de la experiencia mostrada en este trabajo hace que reúna los requisitos necesarios para ser admitidos a trámite para tesis doctoral.

Madrid, a 10 de Octubre de 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

A Loren, Gonza, Adri y Loren.

Agradecimientos

En primer lugar, a la Dra. Sánchez-Fructuoso, desde que comenzara mi residencia hasta el día de hoy:

- No ha persistido en su esfuerzo por animarme al estudio y al conocimiento científico, obteniendo como resultado reciente este espectacular estudio
- Ha sido siempre ejemplo para mí por su profesionalidad como médico y su buen hacer en esta disciplina
- Y finalmente por el cariño con que ha llevado a cabo todo lo descrito previamente

En segundo lugar, al Profesor Barrientos por confiar en mí desde que comencé mi andadura como residente y por brindarme la posibilidad de continuar trabajando en el Hospital Clínico San Carlos.

En tercer lugar, a mis padres, por haber hecho realidad con su esfuerzo y entrega mi sueño de ser médico.

En cuarto lugar, a mis hermanas por su cariño y apoyo.

En quinto lugar, a todos aquellos compañeros que han contribuido a que este proyecto se haya podido realizar: Dr. Santiago Álvarez, Dra. Martín, Dr. Hernández, Dra. Contreras, Dra. Fernández, Dras. Calvo y al Dr. Shabaka.

Y, finalmente, a Loren por su apoyo incondicional, su conocimiento y soporte informático a cualquier hora del día, claves para el desarrollo de esta tesis y por el ánimo permanente; a Gonzalo por su sonrisa, a Adriana por su magia y a Loren por su encanto.

LISTA DE ABREVIATURAS

HCSC (Hospital Clínico San Carlos)

TDP (Trasplante en bloque pediátrico)

TDA (Trasplante de donante adulto)

TDV (Trasplante de donante vivo)

EAR (Estenosis de arteria renal)

RIC (Rango intercuartílico)

DE (Desviación estándar)

ES (Error estándar)

CMV (Citomegalovirus)

IMC (Índice de masa corporal)

CCr (Aclaramiento de creatinina)

ÍNDICE

I. RESUMEN (ESPAÑOL)	14
II: ABSTRACT (INGLÉS)	19
III: INTRODUCCIÓN.....	24
1. La Insuficiencia renal crónica: origen del problema.....	25
2. El trasplante de riñón	26
3. Historia del trasplante renal	27
4. La mortalidad de la lista de espera para trasplante renal	31
5. Soluciones: ¿cómo aumentar el pool de donantes?	41
6. Trasplante en bloque pediátrico	42
7. El trasplante en bloque pediátrico en el Hospital Clínico San Carlos	49
IV. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.	58
1. Justificación	59
2. Hipótesis.....	59
3. Objetivo principal	59
4. Objetivos secundarios.....	59
V. MATERIAL Y MÉTODOS	61
1. Diseño del estudio	62
2. Población estudiada	62

2.a. Criterios de inclusión	62
2.b. Criterios de exclusión	62
2.c. Criterios de retirada	63
3. Variables a estudiar	63
4. Metodología. Programa de trasplante del HCSC.	65
5. Obtención de datos. Consideraciones éticas	70
6. Análisis estadístico.....	71
7. Soportes económicos	72
VI. RESULTADOS.....	73
1. Población estudiada y seguimiento.....	74
2. Factores Demográficos	74
3. Función renal y proteinuria.....	78
4. Retraso en función inicial del injerto (DGF)	81
5. Rechazo	84
6. Necesidad de angioplastias y stent	96
7. Pérdidas del injerto.....	97
8. Trombosis de un único injerto	104
9. Aparición de linfocitos y/o complicaciones urológicas	105
10. Otros resultados	106
11. Infección por CMV	107
12. Infección por Poliomavirus BK	107

13. Volumen de los injertos	107
14. Supervivencia del injerto	107
15. Supervivencia del paciente	117
VII. DISCUSIÓN	119
Función renal excelente a largo plazo.	125
Menor incidencia de rechazo severo.	130
Comparable supervivencia a la de los injertos procedentes de donantes óptimos.	134
Edad del donante	135
Peso del donante.....	136
Supervivencia del injerto	137
Comparación de los TDP con los trasplantes de donante vivo.....	139
La edad del receptor.....	141
Complicaciones	142
Complicaciones vasculares.....	142
Complicaciones de la vía urinaria	147
Estenosis de arteria renal (EAR)	148
Receptores ideales	150
Inmunosupresión	152
Datos actuales	152
VIII. CONCLUSIONES.....	154
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	156

X. ANEXOS.....	167
Anexo 1. Consentimiento informado	168
Anexo 2. Clasificación de Banff.	171
Anexo 3. Score de Remuzzi	172
Anexo 4. Índice de comorbilidad Charlson	173
Anexo 5. Presentación en congresos	176
Anexo 6. Índice de figuras.....	177
Anexo 6. Índice de tablas.....	179

I. RESUMEN (ESPAÑOL)

TRASPLANTE RENAL DE BLOQUE PEDIÁTRICO: OTRO TRATAMIENTO MÁS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

INTRODUCCIÓN

La disparidad entre el número de pacientes con Enfermedad renal crónica en lista de espera para trasplante de un riñón y la disponibilidad de donantes de órganos continúa creciendo. Los tiempos prolongados en lista de espera y los largos periodos en diálisis han sido asociados con una significativa morbilidad y mortalidad. Mientras, varios intentos han sido realizados para aumentar el pool de donantes, incluyendo el uso de donantes con criterios expandidos, la donación en asistolia, el uso de trasplantes dobles de donantes con criterios expandidos y el uso de riñones pediátricos.

El trasplante en bloque pediátrico (TDP) nace con el objetivo de incrementar el pool de donantes debido a la demanda de órganos existente. En sus inicios fue considerado como un tipo de trasplante subóptimo debido a que se asociaba con una alta incidencia de complicaciones vasculares, urológicas e inmunológicas. No obstante, en los últimos años varios estudios demuestran que incluso el trasplante de riñones subóptimos proporciona un beneficio mayor en cuanto a supervivencia del paciente con respecto a permanecer en diálisis .

JUSTIFICACION/HIPOTESIS Y OBJETIVOS

En la literatura del trasplante pediátrico no existe ninguna cohorte unicéntrica que tenga el tamaño muestral de la serie analizada en este estudio (perteneciente a los TDP del Hospital Clínico San Carlos) ni con el tiempo de seguimiento que se ha realizado. Por ello que el objetivo principal de este estudio ha sido actualizar los datos sobre el Trasplante en bloque pediátrico sobre la serie más importante que existe a nivel mundial.

Hipótesis: El trasplante renal de bloque pediátrico es un tipo de trasplante optimo y comparable en resultados a los clásicos trasplantes de donantes adultos de muerte cerebral.

Objetivo principal: Demostrar la validez del trasplante renal como trasplante renal optimo y comparable al resto de trasplantes conocidos como óptimos.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo de cohortes. Se han comparado los resultados obtenidos de donantes en muerte cerebral con los de donantes de bloque pediátrico desde Enero de 1990 hasta Diciembre del 2012. Solo se aceptaron para trasplante de bloque pediátrico aquellos donantes con más de 8 meses y más de 8 kg. de peso. Las variables analizadas han sido: factores demográficos (edad y sexo del receptor, edad y peso del donante), función renal, rechazo agudo, volumen renal de los injertos pediátricos, infección por Citomegalovirus (CMV), infección por Poliomavirus BK, supervivencia de injerto, supervivencia del recepto, complicaciones quirúrgicas: trombosis, urológicas y linfocelares, y estenosis de arteria renal con realización de angioplastias y/o stents. Posteriormente en un segundo análisis, se estudio la asociación de algunas de estas variables: supervivencia del injerto, trombosis, angioplastias, stents y aparición de linfocelares con diferentes factores que se considero de acuerdo con la literatura y la propia experiencia pudieran estar relacionados : cirujano y técnica quirúrgica, empleo de heparina profiláctica, edad y peso del donante y edad del receptor.

RESULTADOS

El Tiempo mediano de seguimiento fue de 12,8 años (RIC 8,1-17,2). La Edad media de los receptores de trasplante de donante adulto (TDA) fue de $49 \pm 13,2$ años y la de los receptores de trasplante de bloque pediátrico (TDP) de $46,6 \pm 13,4$ años.

La función renal fue significativamente mejor en los TDP respecto a los TDA durante el periodo de seguimiento. La proteinuria fue significativamente menor en los TDP respecto a los TDA al final del periodo de seguimiento.

Las pérdidas del injerto por complicaciones quirúrgicas fueron más frecuentes en los TDP (15% vs 2,2 % en TDA; $p<0,001$) mientras que en los TDA fue por fibrosis intersticial y atrofia tubular (13% vs 2% $p<0,001$). En el 100% de los TDP la complicación quirúrgica fue trombosis vascular.

El rechazo en el TDA fue de un 33,9% frente a un 24% en TDP ($p<0,050$).

En cuanto a infección por CMV no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La supervivencia del paciente fue similar (79.1% vs 84.3% $p=0.319$ a los 12 años). La supervivencia del injerto al año y a los doce años fue en los TDP del 82% y del 78,7% y en los TDA del 88,9% y del 69,2% respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.222$).

El volumen de los injertos de los TDP aumento a lo largo de los 6 primeros años pasando el riñón lateral de 80,4 ($\pm 5,2$) cc de basal a 131,4 ($\pm 8,1$) cc a los 6 años, y el riñón medial de 78,1 ($\pm 4,6$) de basal a 128 ($\pm 8,5$) cc. ($p<0,001$).

En 6 casos se produjo la trombosis de uno solo de los injertos del bloque, y en los seis casos el otro injerto continuo creciendo a lo largo del periodo de seguimiento y aportando una función renal suficiente ($<1,5$ mg/dl).

El 16% de los bloques quirúrgicos preciso de realización de angioplastia y de estos 9 precisaron de colocación de stent.

El porcentaje de linfocitos fue del 7% lo que no difiere de forma significativa de la tasa de linfocitos descritos en el TDA.

Se observó asociación significativa entre trombosis y cirujano ($p=0,045$). No hubo diferencias estadísticamente significativas ni con la edad y peso del donante ni con la edad del receptor, ni con el empleo de heparina.

CONCLUSIONES

El TDP constituye una opción válida como trasplante renal y comparable en supervivencia a los trasplantes de donantes de muerte cerebral. Presenta una función renal excelente a largo plazo, una menor incidencia de rechazo y de fibrosis intersticial y atrofia tubular en comparación al TDA. El TDP aporta una buena supervivencia una vez superadas las posibles complicaciones quirúrgicas. Es fundamental una adecuada selección de donante y receptor, intentando priorizar a gente joven con un índice de masa corporal (IMC) en rango porque con esto se contribuye a disminuir las complicaciones quirúrgicas y porque probablemente sean los pacientes que más se beneficien a largo plazo de la excelente supervivencia de estos injertos.

EN BLOC RENAL TRANSPLANTATION: ANOTHER FORM OF TREATMENT FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE

INTRODUCTION

The disparity between the number of patients with end-stage renal disease (ESRD) on the kidney transplant waiting list and the availability of deceased donor organs continues to grow. The prolonged waiting time for kidney transplantation and associated longer periods on dialysis have been associated with significant morbidity and mortality. While attempts have been made to maximize the donor pool, including the use of expanded criteria donors, donation following cardiac death and transplantation of both kidneys from an expanded criteria donor to one recipient, the optimal use of small pediatric donors has been less clear.

En bloc pediatric transplantation (EBPT) began with the aim of increasing donor pool due to the existing high demand for donors. At its inception it was considered a type of suboptimal transplantation due to its association with a high incidence of vascular, urological and immunological complications. Nevertheless, in the last years several studies have shown that even transplantation of suboptimal kidneys offers a higher benefit in regards of patient survival as compared to remaining on dialysis.

RATIONALE/HYPOTHESIS AND OBJECTIVE

There is no single-centre cohort studies in the literature involving pediatric transplantation that equals the sample size of the series analyzed in this study (belonging to the EBPT of Hospital Clínico San Carlos) nor with the follow-up time of this study. For that reason, the main objective of this study was to update information on En bloc pediatric transplantation with the most important case series that exists on a worldwide scale.

Hypothesis: En bloc pediatric transplantation is an optimal type of transplantation and with results that are comparable to classical transplantation with adult brain death donors.

Main objective: To demonstrate the validity of En bloc renal transplantation as an optimal renal transplantation and comparable to the rest of known optimal transplantation types.

MATERIAL AND METHODS

In a retrospective study the results obtained from brain death donors were compared to those of En bloc pediatric donors from January 1990 till December 2012. It was only accepted as En bloc pediatric transplantation those donors who were older than 8 months old and weighed more than 8 kgs. The variables collected for analysis were: demographic factors (age and sex of recipients, age and weight of donors), renal functions, acute rejection, renal volume of pediatric grafts, infection by Cytomegalovirus (CMV), infection by Polyomavirus BK, graft survival, recipient survival, surgical complications: thrombosis, lymphocele, urological complications and renal artery stenosis and need for revascularization with angioplasty and/or stents. Subsequently in a second analysis, the association between the following variables was studied: graft survival, thrombosis, angioplasty, stents and appearance of lymphoceles with the different factors that were considered to be related in accordance with published literature and own experience: surgeon and surgical technique, use of prophylactic heparin, donor age and weight and recipient age.

RESULTS

The median of follow-up was 12.8 years (IQR 8.1-17.2). The mean age of recipients from adult donor transplantation (ADT) was 49 ± 13.2 years, and that of recipients from En bloc pediatric transplantation (EBPT) was of 46.6 ± 13.4 years.

Renal function was significantly better in EBPT compared to ADT throughout the follow-up period. Proteinuria was significantly lower in EBPT compared to ADT at the end of the follow-up period.

Graft loss due to surgical complications was more frequent in EBPT (15% vs. 2.2% in ADT; $p<0.001$) while interstitial fibrosis and tubular atrophy was more frequent in ADT (13% vs. 2%; $p<0.001$). The surgical complication in EBPT was vascular thrombosis in 100% of the cases.

Rejection in ADT was 33.9% compared to 24% in EBPT ($p<0.050$).

Regarding CMV infection there were no statistically significant differences between both groups.

Patient survival was similar (79.1% vs. 84.3%; $p=0.319$ after 12 years of follow-up). Graft survival in EBPT was 82% and 78.7% after 1 year and 12 years respectively, while in ADT it was of 88.9% and 69.2% respectively, showing no statistically significant differences between both groups ($p=0.222$).

Graft volume in EBPT increased throughout the first 6 years; the lateral kidney increased from a basal volume of $80.4\text{ cc}(\pm 5.2)$ to $131.4\text{ cc}(\pm 8.1)$ after 6 years, and the medial kidney increased from $78.1\text{ cc}(\pm 4.6)$ to $128\text{ cc}(\pm 8.5)$. ($p<0.001$).

In 6 cases there was evidence of thrombosis of one of the kidneys, and in all cases the other graft continued growing throughout the follow-up period with a sufficient renal function (Serum creatinine $<1.5\text{ mg/dl}$).

16% of the en bloc grafts required angioplasty and 9 of them required stent placement.

The percentage of lymphoceles was of 7% which was not significantly different from the incidence of lymphoceles described in ADT.

A significant association between incidence of thrombosis and surgeon involved was observed ($p=0,045$). There were no statistically significant associations with donor age or weight, recipient age or use of heparin.

CONCLUSIONS

EBPT is a valid option for renal transplantation and has a comparable survival to brain death donor transplants. They present an excellent renal function on the long run and a lower incidence of rejection, interstitial fibrosis and tubular atrophy compared to ADT. EBPT offers a good survival rate after overcoming the possible surgical complications that may arise. An adequate donor and recipient selection is essential, with an attempt to prioritize young patients with a normal body mass index that would help to minimize surgical complications and because they would probably benefit more on the long run from the excellent survival of these grafts.

1. La Insuficiencia renal crónica: origen del problema

La National Kidney Foundation de Estados Unidos en las guías K/DOQI del año 2002 definió a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) como la presencia de daño renal con una duración igual o mayor a tres meses, caracterizado por anormalidades estructurales o funcionales con o sin descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) a menos de 60ml/min/1.73m² (1).

La IRC es un proceso fisiopatológico multifactorial de carácter progresivo e irreversible que lleva frecuentemente a un estado terminal, en el que el paciente precisa de terapia de reemplazo renal (TRR), es decir diálisis o trasplante para poder vivir.

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un serio problema de salud en las sociedades desarrolladas vinculado al progresivo envejecimiento de la población y a la elevada prevalencia de patologías como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (2). Según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en España y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, el 9,24% de la población adulta sufre algún grado de ERC. El 6,83% de la población presenta una disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60ml/min/1,73m², siendo este porcentaje del 20,6% en mayores de 64 años (3). Además de la elevada prevalencia, la ERC se asocia a una importante morbilidad cardiovascular, así como a costes muy significativos. El coste anual en España asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de la ERC se estima en más de 800 millones de euros anuales (4).

Una vez alcanzada la fase terminal de la enfermedad renal crónica es preciso comenzar con terapias renales sustitutivas (diálisis peritoneal o hemodiálisis) para poder vivir.

Estas son unas técnicas que solo van a suplir parcialmente la función renal ya que mediante ellas no es posible el control de todas las funciones renales al faltar la secreción interna renal (regulación del metabolismo Calcio/Fosforo, producción de eritropoyetina, etc.) y además la depuración de sustancias tóxicas que realizan es insuficiente lo que requiere de un tratamiento adicional asociado al dialítico. De aquí que el tratamiento de elección de la insuficiencia renal terminal, siempre que no exista una contraindicación sea el trasplante renal.

El trasplante y la diálisis constituyen en realidad métodos de tratamiento complementarios y no excluyentes («tratamiento integrado»). En la mayoría de los casos, cuando un paciente inicia cualquiera de las dos modalidades de diálisis es incluido, si no existen contraindicaciones, en lista de espera para trasplante renal de cadáver. Ocasionalmente, sobre todo en el caso de un donante vivo, se realiza el trasplante antes de iniciar la diálisis (5).

2. El trasplante de riñón

El trasplante renal constituye el tratamiento de elección para la insuficiencia renal avanzada (6). No obstante, por desgracia en ocasiones no es posible debido a la existencia de contraindicaciones para su realización en el receptor.

Contraindicaciones absolutas, que son generalmente aceptadas (7) (8) (9) (10):

- Neoplasia Activa con corta esperanza de vida.
- Enfermedad Crónica con corta esperanza de vida (< 1 año).
- Consumo activo de drogas o alcohol
- Insuficiencia orgánica severa sin posibilidades de corrección
- Psicosis no controlada.

Contraindicaciones relativas en las que se requieren medidas diagnósticas y terapéuticas previas a la inclusión del enfermo en la Lista de Espera de Trasplante (11):

- Infección activa
- Enfermedad Coronaria
- Enfermedad Vascular Periférica severa
- Enfermedad Cerebrovascular
- Hepatitis en actividad
- Úlcera Péptica activa
- No adherencia al tratamiento demostrada
- Infección VIH si no cumpliera una serie de requisitos básicos relacionados con la carga viral e inmunidad.

3. Historia del trasplante renal

El comienzo clínico del trasplante se produce en el siglo XX en la década de los 50 precedido de experiencias en animales y en humanos que ya anunciaban la posibilidad de utilizar esta terapéutica en enfermos con enfermedad renal terminal que precisaban la diálisis para mantenerse con vida (12). El punto de inflexión se puede situar a principios del siglo XX cuando los cirujanos franceses Jaboulay y Carrol desarrollan una técnica de sutura quirúrgica vascular que colocara los cimientos para que los trasplantes de órganos sean hoy en día una realidad (13).

El profesor Jaboulay, maestro de Carrol llevo a cabo en 1906 el primer trasplante humano de riñón del que se tiene noticia, utilizando como donante el riñón de un cerdo al que colocó en el brazo de un paciente con IRC (Xenoinjerto). El riñón funcionó aproximadamente 1 hora (14).

Inmediatamente después se inician los primeros experimentos de autotrasplantes y heterotrasplante renal en animales y posteriormente de animales a humanos hasta llegar al que se considera el primer alotrasplante en humanos, el que realizó el cirujano ruso Serge Voronoy (Kiev, 1933) colocando el riñón de un muerto a consecuencia de un traumatismo craneal en el muslo del paciente. El grupo sanguíneo

del donante era B y el del receptor O (15). Posteriormente se continuaron haciendo muchos alotrasplantes con riñón de cadáveres en humanos; destacando 2 grupos de trabajo: uno en París y otro en Boston. Los riñones se empezaban a colocar, como se hace actualmente, en la pelvis y los resultados continuaban siendo malos por la falta de inmunosupresión. Finalmente, en la Navidad de 1952, el grupo de París (Michon-Hamburger) realizó el primer trasplante de madre a hijo, que funcionó durante 22 días mostrando como el parentesco genético podía favorecer la tolerancia al injerto y, por tanto, su supervivencia (12). Con esta idea en mente, el verdadero éxito llegó 2 años más tarde, en 1954 en Boston, donde el equipo integrado por Moore, Merrill, Murray y Harrison consigue en la noche de Navidad realizar el primer trasplante que verdaderamente funcionó a largo plazo entre dos gemelos idénticos (univitelinos). Tras estos acontecimientos, surge la duda: el trasplante entre personas no idénticas se rechazaba ¿por qué?, tras esta cuestión viene la época del estudio de la respuesta inmunológica, del rechazo, de las medicaciones inmunosupresoras, etc. (16).

En la segunda parte de la década de los 50 tiene lugar el descubrimiento de la 6-Mercaptopurina, que después sería sustituida por su derivado imidazólico, la azatioprina. Esta droga junto con los esteroides fue el tratamiento inmunosupresor de rutina a principio de la década de los 60 promulgado por el Dr. Starzl a través de sus artículos y comunicaciones (12) (14).

En 1965 un neurocirujano sueco, Frykholm, presenta un proyecto al gobierno en el que define el concepto de "muerte cerebral", Suecia, sin embargo, no aprobara una regulación legal de la muerte cerebral hasta 20 años después (16). Este mismo año se adopta en USA la Uniform Anatomical Gift Act (17), y en 1968 la Harvard Medical School propone los primeros criterios para definir la muerte cerebral (18). Se inicia aquí una etapa en la que la mayoría de los trasplantes se realizara con donantes obtenidos de este tipo, y en el que la mayoría de los países irán adoptando diferentes formas de regulación legal de esta práctica (16).

En el año 1965, se realiza la primera intervención de este tipo en España, en el Hospital Clínico de Barcelona y el pionero fue el Dr. Gil Vernet acompañado por el Dr. Antonio Caralps como nefrólogo, y, al año siguiente, el Dr. Alférez Villalobos en la Clínica de la Concepción de Madrid. Es en esta Fundación Jiménez Díaz con el Dr. Hernando Avendaño al frente del Servicio de Nefrología, desde donde se dio el gran impulso al trasplante en nuestro país (12). Posteriormente existe una evolución cuantitativa muy importante en el número de trasplantes realizados en España que ha sido producto de multitud de factores científicos, legales, organizativos, económicos, etc.

La Clínica Puerta de Hierro de Madrid inicia su programa de trasplante renal en Agosto 1968 con una técnica análoga a la de la Clínica de la Concepción.

En el Hospital La Paz la actividad trasplantadora se inicia en 1970 por el Dr. Martínez Piñeiro junto con el Dr. Sánchez Sicilia.

En Madrid , en el Hospital Clínico, el profesor D. Hipólito Duran junto con su equipo de Urología llevan a cabo en 1975 su primer trasplante renal.

El Hospital 12 de Octubre comienza su actividad trasplantadora en Septiembre de 1976, un año antes lo hace el Hospital Gregorio Marañón.

Finalmente, el ultimo Hospital en agregarse al programa de trasplante es el Ramón y Cajal en Noviembre de 1979.

La aparición de la ciclosporina en 1978 cambió radicalmente el pronóstico en la supervivencia de los injertos (19).

Probablemente uno de los condicionantes más importantes para el despegue de los trasplantes en España fuera la promulgación de la Ley de Trasplantes en 1979 y su posterior desarrollo por Real decreto en 1980 (16).

Tras la promulgación de la ley de Seguridad Vial en la década de los 80, con la obligatoriedad de llevar el casco puesto los motoristas, se reducen los accidentes con

traumatismo cráneo-encefálico, principal fuente de obtención de órganos hasta ese momento, a lo que se suma la huelga general de médicos del año 1987, con lo que se produjo una disminución en el número de trasplantes en todo el país de modo significativo en los dos años siguientes; tuvo una gran repercusión en la opinión pública y determinó una actuación del Defensor del Pueblo, tras hacerle llegar las asociaciones de enfermos y de familiares, su protesta por este descenso (16).

Pese a nuestro retraso en el inicio del trasplante con respecto a otros países, lo cierto es que en no demasiados años alcanzamos e incluso superamos a muchos de ellos, colocándonos actualmente en uno de los primeros puestos europeos en cuanto a pacientes con insuficiencia renal tratada (16)

Otro punto clave en la Historia del trasplante renal en España fue la puesta en marcha por el Dr. Rafael Matesanz a finales de la década de los 80 de la Organización nacional de Trasplante (ONT). La ONT con su red de Coordinadores de Trasplante ha resultado clave en el buen devenir del trasplante en España en los últimos años.

Tras la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), España ha pasado de 14 donantes por millón de población (pmp) a 34,6 donantes pmp.

Ya en la década de los 90 se establece la llamada "Cultura del trasplante" con un paulatino entusiasmo de los profesionales sanitarios por aumentar el número de implantes y conseguir mejorar los resultados. Finalmente, en 1992 España se afianza como el primer país del mundo en la obtención de órganos y en el número total de trasplantes de riñón efectuados anualmente.

En la actualidad disponemos en España de 46 centros de trasplante renal autorizados.

No obstante, pese al gran avance en los últimos años en el desarrollo de los fármacos inmunosupresores (Tacrólimus, Sirólimus, etc.) y la excelente actividad organizativa entorno al trasplante renal quedan todavía problemas importantes por resolver en este campo, como son : el fallo crónico del injerto, el incremento de la

incidencia de cáncer, la diferencia que existe entre la demanda y el número de órganos disponibles, etc. (12).

El trasplante renal constituye uno de los hitos de la medicina, muestra de ello son los premios Nobel concedidos en esta disciplina:

Alexis Carrel (1912) "por describir técnicas de trasplante de órganos"

Jean Dausset (1960) "primer antígeno leucocitario del sistema MHC"

Joseph E. Murray (1990) "primer trasplante entre gemelos univitelinos" (12).

4. La mortalidad de la lista de espera para trasplante renal

En España más de 54000 pacientes han sido trasplantados desde que comenzó esta técnica. Hoy en día la cifra de pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis se sitúa próxima a 25.200 y más de 25000 pacientes tiene un trasplante renal funcionando, lo que no pueden decir muchos países de nuestro entorno (Figura 1)(20).

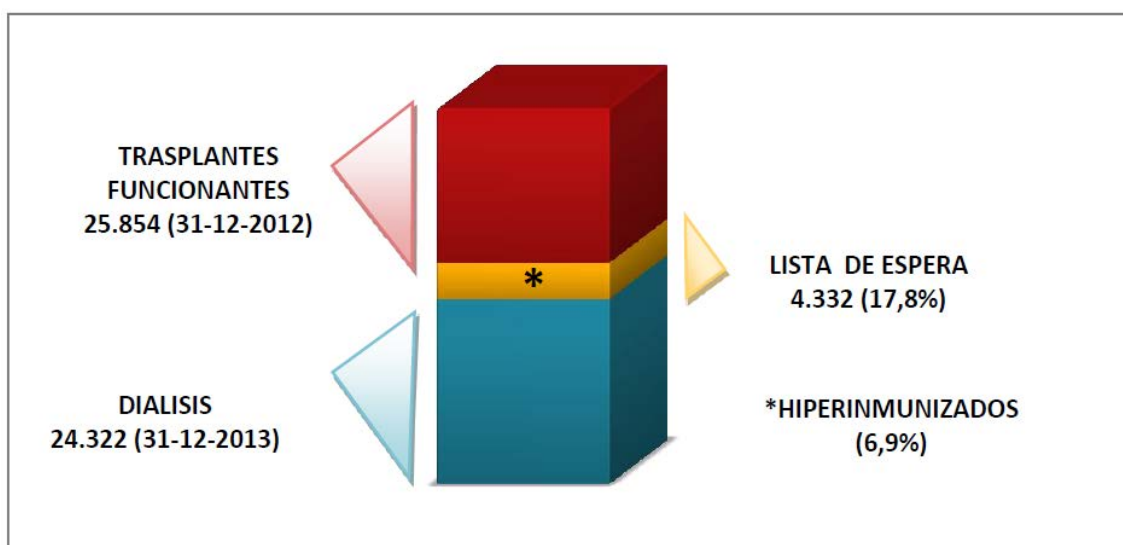


Figura 1 Tratamiento sustitutivo de la IRC. España 2013

Durante el año 2013 se han realizado en nuestro país: 2552 trasplantes renales de los que 67 eran trasplantes infantiles. La tasa de trasplante renal de cadáver por millón de población se sitúa en 46,1 que nos coloca entre los países con una mayor tasa en este tipo de trasplantes. En la actualidad disponemos en España de 46 centros de trasplante renal autorizados, 39 de adultos y 7 de trasplante infantil. Estos son datos obtenidos de la última Memoria de Trasplante (correspondiente al 2013) realizada por la ONT y publicada en su página web. En la Figura 2 se muestra la actividad de trasplante renal en España entre los años 1993-2013.

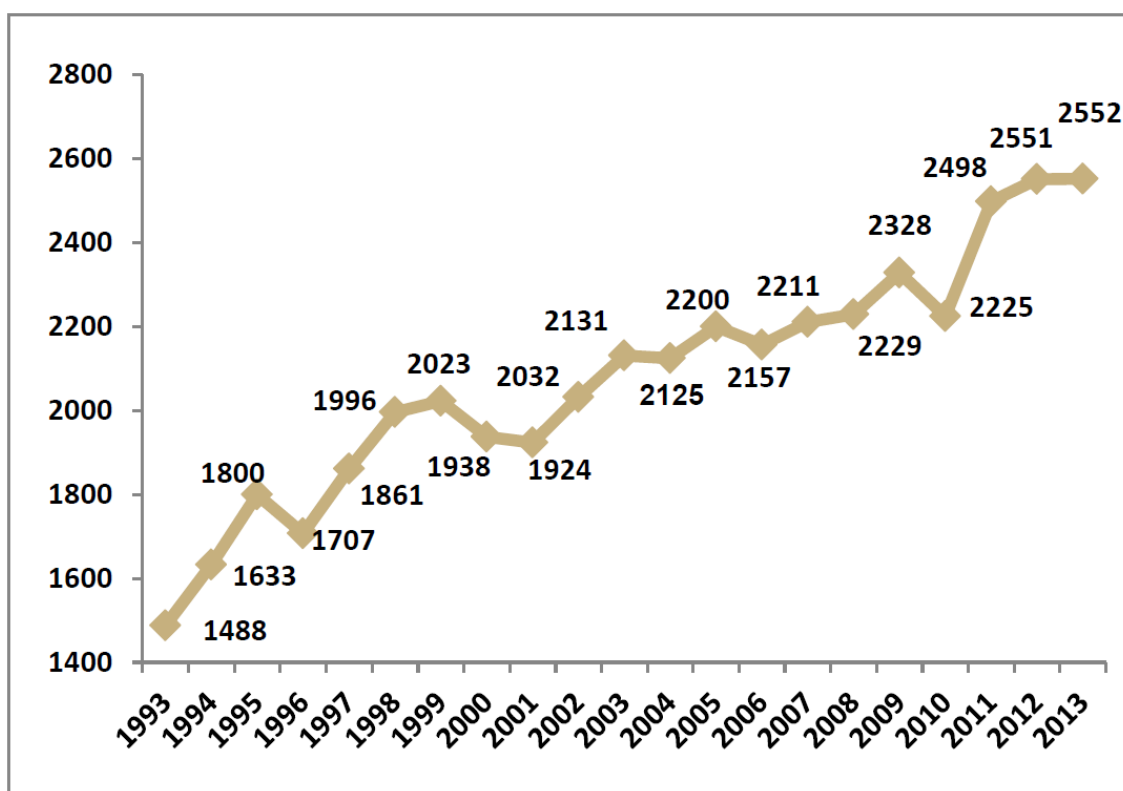


Figura 2 Trasplante renal. Actividad en España. 1993-2013

Pese a la extraordinaria actividad trasplantadora existente en España, el número de pacientes en lista de espera de un riñón en nuestro país en el 2013 era de 4328 pacientes, por lo que se puede deducir que la demanda de órganos supera a la oferta.

En EEUU más de 80000 enfermos estuvieron en una lista de espera de trasplante en el 2009 y esa cifra ha aumentado a 91950 en el 2013 (21).

Análisis del registro americano demuestran que la mortalidad a largo plazo es significativamente más baja en aquellos que reciben un trasplante en comparación con los que permanecen en una lista de espera.

Entre 1991-97 en EEUU. hubo 46164 pacientes en lista de espera. La mortalidad fue un 68% menor para los que recibieron un trasplante renal comparado comparando con los que siguieron en lista de espera (con un seguimiento a 3 años) (22).

Hasta hace pocos años la principal fuente de órganos era la donación por muerte encefálica pero esta se redujo de manera significativa en la década de los 80 por diferentes motivos: descenso de los accidentes de tráfico por mejoras en la seguridad vial, mejoras en la atención al paciente neurocrítico, etc.

El problema se origina por tanto debido a la escasez de órganos disponibles para una población con gran comorbilidad, especialmente cardiovascular y relacionada con el estado urémico que puede aumentar significativamente la mortalidad en enfermos en lista de espera para trasplante renal.

Son muchos ya los estudios que reflejan la evidencia de que la supervivencia con un trasplante renal excede a la supervivencia en diálisis al comparar los pacientes trasplantados con los que permanecieron en lista de espera (referencias) y los costes son menores (21-25) (26).

Los enfermos con estancias prolongadas en una lista de espera, van progresivamente acumulando una mayor comorbilidad asociada (sobretudo de origen cardiovascular) (21). A esto habría que sumar el aumento significativo en la proporción de pacientes incidentes con IRC avanzada secundaria a entidades de gran comorbilidad como la diabetes y la hipertensión arterial, lo que pudiera disparar las cifras de mortalidad de las listas de espera (27).

El problema de la lista de espera es un tema sanitario preocupante dado el aumento progresivo de los pacientes incidentes y prevalentes con ERC subsidiarios de tratamiento sustitutivo renal, frente a un efecto plató en la actividad del trasplante de los últimos años, como se ha evidenciado en datos recientes del registro americano.

El número de pacientes en lista de espera en España ha permanecido estable en la pasada década, experimentando un ligero ascenso en los últimos dos o tres años, a pesar del esfuerzo para aumentar la actividad de trasplante. Según datos de la ONT solo el 60% de los pacientes prevalentes españoles en lista de espera había recibido un trasplante a Diciembre del 2012 (28).

Estudios longitudinales han demostrado que la mortalidad global de los pacientes en lista de espera es significativamente superior a la de los enfermos trasplantados, independientemente del tipo de trasplante, si bien estas diferencias se evidencian a partir del 3º mes posttrasplante (29). Una situación parecida se observa en los enfermos mayores de 65 años con independencia del riesgo cardiovascular y del tipo de trasplante. Esto se traduce en una tasa de mortalidad anual que oscila entre 5-10% pero que se dispara enormemente en la población más añosa. Aproximadamente el 50% de los candidatos para trasplante mayores de 60 años en los EEUU mueren lista de espera antes de recibir un trasplante (30). Una tasa de mortalidad global parecida (10%) se evidencia de manera constante en pacientes españoles en diálisis, donde una proporción no despreciable muere mientras permanece en lista de espera. Siendo las causas más frecuente de mortalidad la enfermedad cardiovascular seguida de las complicaciones infecciosas (27).

Un estudio observacional realizado en Taiwán en enfermos en hemodiálisis demostró que la prevalencia de entidades comórbidas incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson (Anexo 4) se incrementaba de modo alarmante durante los primeros 3 años de diálisis (27), por lo tanto, a mayor comorbilidad menores probabilidades de ser valorados e incluidos en lista de espera.

Aparte de la comorbilidad asociada a la enfermedad cardiovascular, el estado urémico condiciona otros factores que también pueden suponer un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes en lista de espera para trasplante, como son: pacientes portadores de catéteres venosos centrales para la práctica de la diálisis, necesidad de transfusiones sanguíneas (que puedan a su vez condicionar mayor riesgo de sensibilización y con ello alargar el tiempo en lista de espera), complicaciones de la técnica, etc.

Un estudio publicado en el 2015 en el Journal American Society of Nephrology por el Departamento de Medicina de la Universidad de Pensilvania con el título "New solutions to reduce discard of Kidneys donated for Transplantation" (31) se plantea la

búsqueda de soluciones para el problema de salud pública que supone la lista de espera para trasplante renal por la mortalidad que conlleva y por el excesivo coste que supone para el sistema de salud estadounidense. Según sus datos el número de pacientes en lista de espera para trasplante renal fue tres veces mayor que el número de riñones donados. Describe como en muchos casos los pacientes llegan a permanecer hasta 5 años en lista de espera con la comorbilidad asociada que ello conlleva. En su estudio intentan comparar los riesgos asociados con aceptar varias categorías de donante de riñón, incluyendo aquellos que se descartan comparados con el riesgo de permanecer en diálisis con el objetivo de incrementar el pool de donantes. De acuerdo con sus conclusiones un 17% de los riñones procedentes de donantes fallecidos son descartados a pesar de la evidencia de que algunos de estos riñones podrían beneficiar a pacientes en lista de espera.

Además el tiempo que el paciente pasa incluido en lista de espera tiene significación en el pronóstico del trasplante (32).

Hay varios estudios que muestran que los pacientes que reciben un trasplante de riñón de forma temprana tienen una mayor supervivencia contrariamente a lo ocurrido con aquellos pacientes que permanecen periodos en diálisis (33).

Un estudio retrospectivo de Cosio et al en un centro analizando 523 pacientes concluye que los largos periodos en lista de espera fueron asociados con un incremento de la mortalidad posttrasplante (34).

Dada la mejor supervivencia de los pacientes con Insuficiencia renal crónica trasplantados comparados con aquellos que permanecen en diálisis no es irracional hipotetizar que los pacientes en diálisis deben sufrir efectos adversos metabólicos y vasculares acelerados que les predispongan a unos peores resultados una vez que ellos reciben un trasplante renal. De hecho, varios estudios han documentado una aceleración de la arterioesclerosis en pacientes en diálisis (35). Además, la diálisis está asociada con un incremento acumulado de una variedad de factores proinflamatorios

y proaterogenicos que podrían afectar negativamente tanto a la supervivencia del paciente como a la del injerto posttrasplante (36).

Son varios los artículos publicados en los últimos año intentando analizar el problema de la lista de espera buscando soluciones (27) e intentando definir coeficientes para el cálculo de la mortalidad de estos pacientes. En la Figura 3 y Figura 4 se muestran los distintos índices de comorbilidad que estudia "How to Adjust for Comorbidity in Survival Studies in ESRD Patients: A Comparison of Different Indices", en una población de 1205 pacientes en diálisis (37).

Dialysis patients (N=1205)

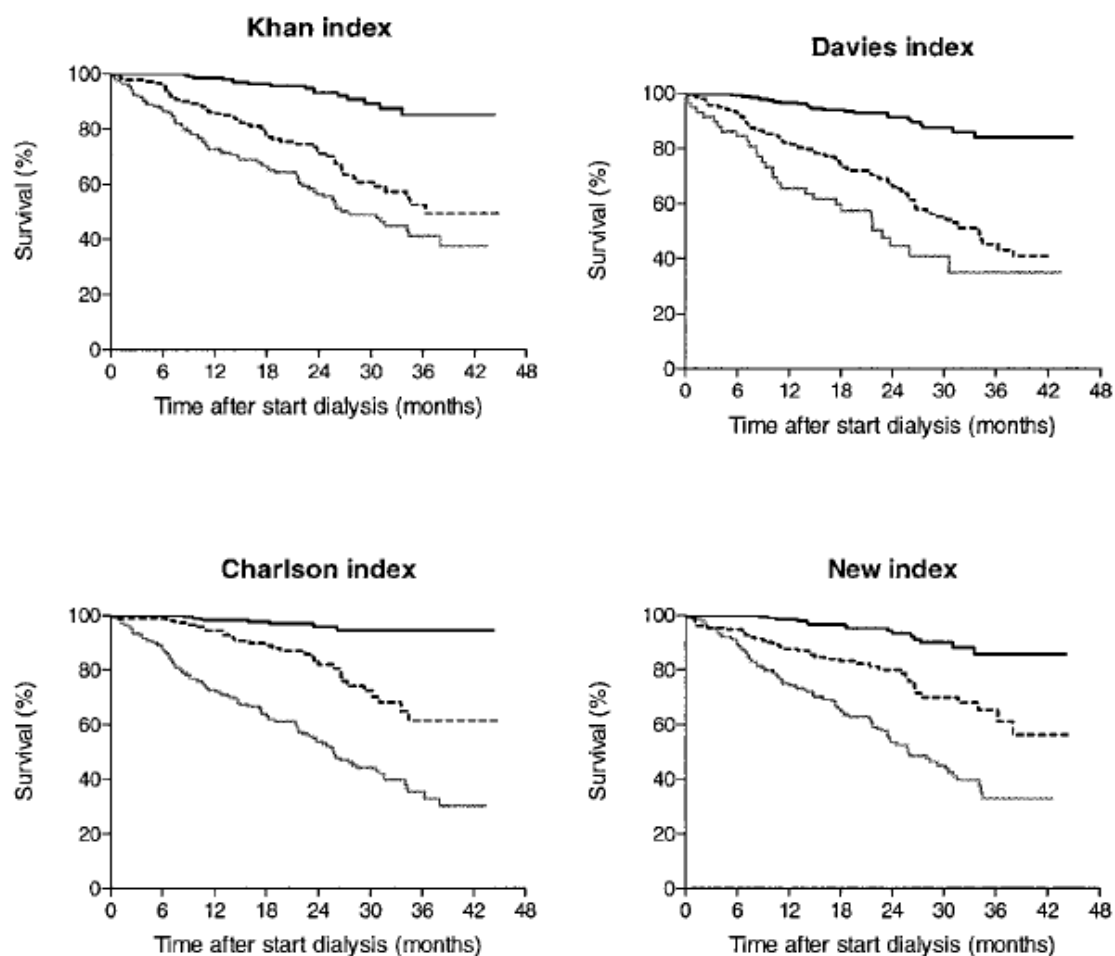


Figura 3 Van Manen J, Am J Kidney Dis 2002; 40:82-89 (37)

	Concordance c Statistics (indices combined with age in 6 classes)*
Khan index	0.72
Davies index	0.73
Charlson index	0.74
New index	0.75

Figura 4 Van Manen J, Am J Kidney Dis 2002; 40:82-89 (37)

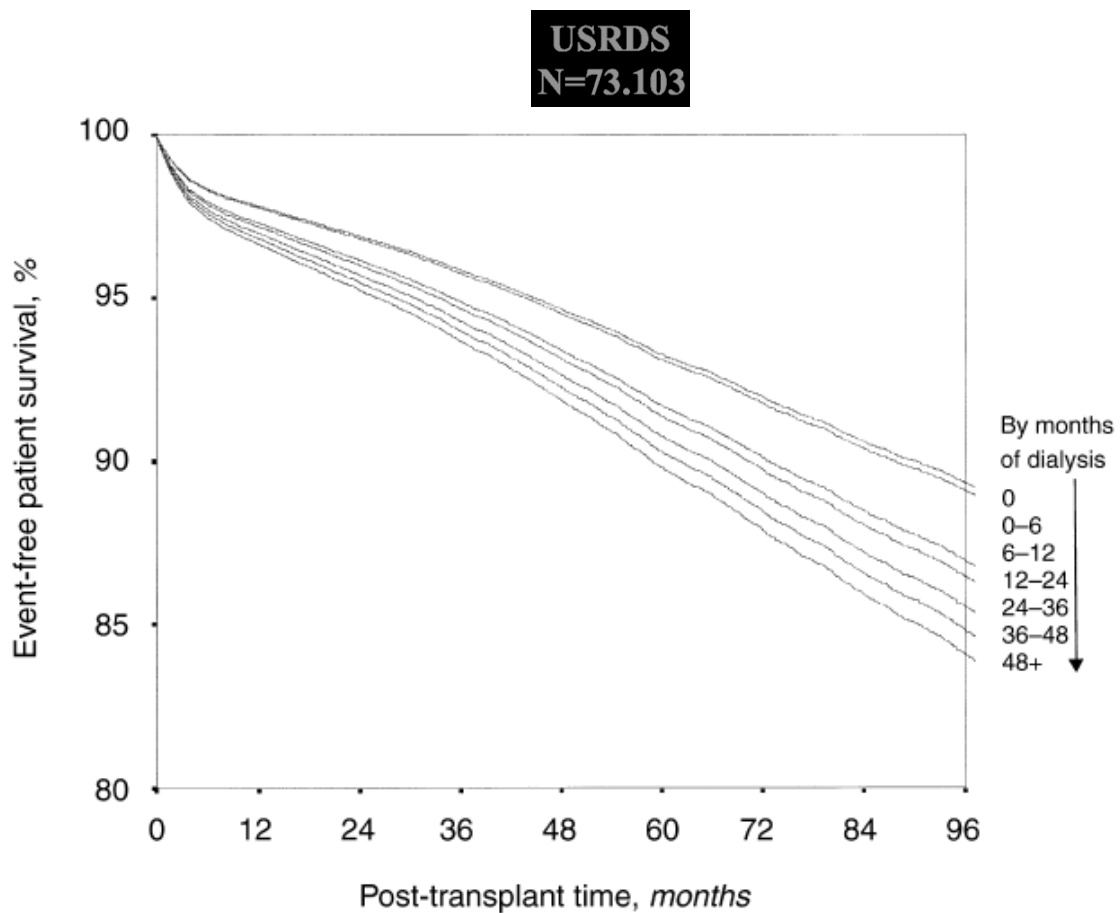


Figura 5 Riesgo de muerte. (38)

Un artículo de especial interés es el publicado en el años 2000 por Herwig-Ulf Meier-Kriesche et al. (38) este estudio está realizado con los datos recogidos de el U.S. Renal Transplant Scientific Registry y suplementado con datos del U.S. Renal Data System. Se analizaban aquellos pacientes que habían recibido un trasplante renal entre Octubre de 1988 y Junio de 1997. Los pacientes fueron seguidos desde la fecha el trasplante hasta la pérdida del injerto o su muerte o hasta el fin del estudio en 1998. El tiempo en diálisis fue calculado desde el comienzo del tratamiento con diálisis hasta la fecha del trasplante. La Figura 5 muestra el Modelos de Cox de riesgo proporcional de supervivencia del injerto estratificada por tiempo en diálisis. Con el incremento el tiempo en diálisis la supervivencia del injerto estimada fue significativamente peor ($p < 0,001$). El mantenerse en tratamiento con diálisis un máximo de 6 meses previos al

trasplante no confirió un riesgo aumentado de muerte del paciente comparado con el trasplante temprano. Sin embargo, el permanecer más de 6 meses en tratamiento con diálisis previo al trasplante confirió un significativo y progresivo incremento en el riesgo de muerte del pacientes después del trasplante ($p<0,001$). El tratamiento con diálisis de 6 a 12, de 12 a 24, de 24 a 36, de 36 a 48 y por encima de 48 meses previo al trasplante renal confirió un 21,28,41,53 y 72% de riesgo incrementado de pérdida del injerto, respectivamente. Los resultados de este estudio demostraron que el tiempo en lista de espera en diálisis es un fuerte factor de riesgo para disminuir la supervivencia el paciente así como la supervivencia del injerto posttrasplante. Este efecto fue independiente de todos los factores analizados en el estudio (incluyendo edad del receptor, raza, enfermedad de origen, y características del donante) y probablemente refleja un verdadero efecto negativo del tiempo en diálisis. Un subanálisis de estos resultados sugiere que el tiempo de espera para un riñón en diálisis también confiere un riesgo relativo incrementado de desarrollar nefropatía crónica el injerto. La razón de que el tiempo de espera este asociado con un riesgo aumentado de muerte del paciente y de fallo por nefropatía crónica del injerto puede solamente ser inferido de los datos presentados. Una posible explicación podría ser que mientras la diálisis es una terapia que claramente salva vidas, no constituye la modalidad de reemplazo renal perfecta, y por tanto, el largo tiempo de espera en diálisis es un largo tiempo que el paciente está expuesto a los efectos crónicos de la enfermedad renal terminal y de la diálisis. Está bien documentado que los pacientes en diálisis tienen alteraciones en la concentración de un numero de sustancias (por ejemplo, homocisteína, productos avanzados del fin de la glicosilación, y lipoproteínas), lo que debe predisponer a estos pacientes a daños cardiovasculares y a daños vasculares renales en el injerto. Además, la pobre nutrición , el estado inflamatorio crónico y las alteraciones en la función inmunológica que a menudo acompañan a los pacientes en diálisis pueden predisponer a estos pacientes a una peor tolerancia a los agentes inmunosupresores después del trasplante. Por ello, los pacientes que permanecen largos periodos en hemodiálisis deben estar en un estado desfavorecido cuando finalmente reciben su trasplante. Este efecto parece ser "dosis dependiente" de tal modo que a mayor

tiempo en diálisis mayor riesgo de resultados negativos. Estos resultados proporcionan un fuerte apoyo a la hipótesis de que los pacientes que padecen enfermedad renal crónica deberían recibir un trasplante renal tan pronto como fuera posible, en orden a mejorar sus posibilidades de supervivencia a largo plazo.

Debido a la creciente demanda de órganos los profesionales del trasplante han visto necesario buscar otras fuentes de órganos que en posteriores estudios han demostrado que siguen suponiendo un aumento de la supervivencia con respecto a aquellos pacientes que permanecen en diálisis a la espera de un trasplante.

5. Soluciones: ¿cómo aumentar el pool de donantes?

Entre las alternativas que llevan años asentándose para intentar para aumentar el pool de donantes están:

- El donante en asistolia, con sus diferentes variedades (39)
- Fomentar la donación de vivo que por diferentes motivos en España se encuentra muy por debajo de otros países
- La donación en muerte encefálica con criterios expandidos, encontrándose dentro de este grupo los trasplantes dobles añosos (40, 41). Debido a que la edad de los donantes aumenta progresivamente en nuestro país y con la idea de aprovechar estos riñones de donantes de edad avanzada, desde el año 1997 se están realizando trasplantes birrenales en un mismo receptor también de edad avanzada, cuando el porcentaje de glomeruloesclerosis o la edad del donante lo permiten (20). Son varios los estudios que demuestran que la donación de muerte encefálica con criterios expandidos puede ofrecer una mayor supervivencia cuando se compara con los enfermos que siguen esperando un donante "óptimo".
- Empleo de riñones de donantes con serología positiva para VHB, VHC y VIH

- El trasplante en bloque pediátrico (42-45).

6. Trasplante en bloque pediátrico

Al revisar la literatura existente respecto a el trasplante en bloque pediátrico, pese a llevar realizándose más de 40 años todavía se encuentra una información contradictoria de su idoneidad como trasplante renal óptimo. Desde sus orígenes fueron considerados injertos subóptimos (45) debido a la alta incidencia de complicaciones urológicas (44) y vasculares (46) que presentaban (47, 48) (49), así como la asociación según algunos autores con mayor incidencia de rechazo, y de lesión por hiperfiltración. En la actualidad resulta difícil realizar un análisis pormenorizado de los distintos estudios publicados respecto a este tipo de trasplantes debido a la disparidad de criterios empleados en cada uno de ellos para el análisis de sus respectivas series (distintas edades y pesos del donante, inmunosupresión empleada, técnica quirúrgica, edades y pesos de los receptores...) (50).

El uso del trasplante en bloque pediátrico en adultos se ha realizado desde 1970 (51)). Inicialmente fue descrito por Alexis Carrel en 1908 en animales (52). Godwin et al. en 1963 intentan realizar el trasplante en humanos con órganos procedentes de un donante anencéfalo. En 1967 Kelly et al. (19) obtenían una función renal adecuada en solo 1 de 5 riñones trasplantados como unidades separadas, posteriormente aparecen artículos aislados y de nuevo Martin (53) en 1969 y Meackins (54) en 1972 aconsejan el trasplante de riñones en bloque. Los primeros resultados publicados entre los años 80 y 90 mostraban una alta tasa de complicaciones urológicas y vasculares, rechazo, lesión por hiperfiltración. Estos malos resultados y la escasez de donantes de este tipo hicieron que se abandonara esta técnica en la mayoría de los hospitales.

Inicialmente se planteó la idoneidad de la realización del trasplante en bloque pediátrico frente al trasplante simple de un riñón infantil, concluyendo la mayoría de

las revisiones que la edad y el peso del donante son los factores más importantes que influyen en el número de complicaciones quirúrgicas y en la posterior supervivencia del injerto, siendo peor cuanto más joven es el donante, esta tendencia se ve únicamente disminuida cuando se emplea el trasplante en bloque (55) (56) (57) (48, 58) (46) (59) (60).

Peletier et al. reportaron que los injertos renales de donantes menores de 10 kg. trasplantados en bloque tuvieron una mayor supervivencia a cinco años que los trasplantados de un solo riñón de 60 y 48% respectivamente (58). Neumayer et al. refieren el desarrollo de HTA, proteinuria severa y deterioro rápido de la función renal en 4 pacientes trasplantados con un único riñón de un donante menor de 3 años (45). Modlin et al. estudian 60 trasplantes en adulto con riñones procedentes de donantes menores de 6 años y describen que la supervivencia del paciente y del injerto a largo plazo era similar a la de un grupo control de 58 pacientes trasplantados con un riñón de donante adulto. Sin embargo, cuando dividen el grupo de estudio en trasplantes con donantes menores y mayores de 2 años encuentran peores resultados a corto y largo plazo en el grupo de menor edad (61).

Satterthwaite et al. en 1997 comparan 59 trasplantes de injerto simple pediátrico con 22 injertos en bloque, el empleo de uno u otro tipo de trasplante fue decisión exclusiva del cirujano. Tras el análisis de sus resultados concluyen que el TDP optimiza los resultados del trasplante de donantes pediátricos (62).

En el año 2000 Miñana et al. concluyen que los injertos procedentes de donantes mayores de 12 meses pueden ser trasplantados individualmente (63).

Posteriormente en 2001, Bresnahan et al. realizan una revisión de 12838 trasplantes renales con donantes menores de 18 años describiendo que si bien la supervivencia de los injertos pediátricos es peor que la de los adultos, esta es mejor en los bloques pediátricos respecto a la de los injertos solitarios en donantes menores de 5 años (n=2198, de ellos 751 bloques), existiendo una mejoría de los resultados a medida que aumenta el peso (64).

En 2003, Borboroglu et al. tras su análisis de 33 trasplantes en bloque (realizada con donantes menores de 2 años y/o de 14 kg de peso y/o < 6 cm) no encuentra diferencias significativas en cuanto a rechazo, función renal, proteinuria y complicaciones quirúrgicas al compararlo con los trasplantes de riñones pediátricos en solitario. De aquí que concluya su estudio considerando que estos injertos se pueden poner por separado cuando midan mas 6 cm o el peso el donante es mayor de 14 kg. (65)

Posteriormente, diversos centros empiezan a promulgar el empleo del trasplante renal en bloque pediátrico con unos resultados muy satisfactorios. (66) (19)

Una de las series más importante es la F. K. Merkel et al. que describe 53 trasplantes en bloque de donantes menores de 5 años con muy buenos resultados. En esta serie inclusive hacen referencia a una paciente de su grupo que tuvo un hijo sano a los 6 años del trasplante. Destacar que este autor y sus colaboradores en 1974 fueron uno de los primeros en reportar el uso del trasplante en bloque pediátrico a receptores adultos (67)

Baquero et al. publican una serie de 41 TDP realizados entre 1995 y Mayo del 2007. La edad media de los donantes fue de 22,5 meses (rango, 2 meses a 5 años) y su peso medio de 12,4 kg. (Rango, 6 a 25). Las complicaciones tempranas incluyeron una fuga urinaria, un hematoma retroperitoneal, y un pequeño infarto en un polo de un injerto. De esta serie tres pacientes presentaron estenosis de arteria renal que fue resuelta satisfactoriamente con angioplastia percutánea y stent. Se describen 3 episodios de rechazo celular tratados exitosamente con Tymoglobulina. (51)

Beasley et al. realizan un seguimiento a largo plazo 16 TDP en dos centros de Canadá (entre 1984 y 2002). Sus resultados descritos en cuanto a función renal fueron excelentes. No describen ninguna trombosis en esta serie. Se presentaron 7 episodios de rechazo que fueron exitosamente tratados. A los tres años la supervivencia del injerto y del paciente fue del 94%. En su proceder quirúrgico destacan la realización de

una pexia de los polos superiores de los injertos cuando fue posible para evitar la torsión del pedículo renal. (68)

Beltran et al. (2010) realizan un año de seguimiento a 14 TDP en receptores adultos y comparan los resultados obtenidos con 182 receptores de riñones de donante adulto cadáver. La función renal de los TDP fue excelente al año del trasplante. (69)

Hiramoto et al. describen una serie de 57 TDP con unos resultados excelentes. Sin encontrar correlación alguna entre las complicaciones quirúrgicas y la edad y el peso del donante. (42)

Nghiem et al. describen una serie de 78 TDP concluyendo que tras los buenos resultados obtenidos este tipo de trasplantes deberían ser usados con más frecuencia (70). Strey et al. analizan 56 TDP, en sus resultados los bloques pediátricos presentan una excelente función renal a largo plazo y una buena supervivencia, pero no obstante consideran que el riesgo de complicaciones quirúrgicas en este tipo de trasplantes es mayor lo cual podría minimizarse localizando el trasplante en posición paraaórtica. (71)

Bretan et al. analizan 40 trasplantes en bloque, describen en sus resultados que todos los injertos funcionaron inmediatamente y que no hubo perdidas por complicaciones quirúrgicas. La función renal de los injertos hasta los 16-18 meses que se establece el periodo de observación es excelente. Consideran que el éxito de sus resultados radica en la inmunosupresión empleada, en la selección de receptores de bajo riesgo inmunológico y sin complicaciones asociadas (72).

Otra serie importante es la F. K. Merkel et al. que describe 53 trasplantes en bloque de donantes menores de 5 años con muy buenos resultados (66).

En España fueron varios los Hospitales que iniciaron equipos de Trasplante en bloque pediátrico pero la mayoría de ellos finalmente desistieron por diferentes motivos, pero principalmente por las dificultades inherentes a este tipo de trasplante.

En 1999 en la Revista Nefrología se podía leer una carta al Director encabezada por el Dr. Gómez Campderá del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en la que ensalzaba y reclamaba la experiencia de su centro en este tipo de trasplantes. Eludía a sus resultados publicados en diferentes revistas nacionales y extranjeras (ref. del artículo "el Trasplante renal de donantes infantiles" y a las 7 primeras). Su experiencia reunía una serie de 54 trasplantes renales de donantes menores de 5 años en receptores adultos ; 7 de ellos menores de 6 meses (4 anencéfalos) fueron transplantados como bloque. Como ejemplo exponían el caso de un paciente varón de 16 años de edad que recibía un trasplante de bloque pediátrico en Marzo de 1984 y que en ese momento estaba a punto de cumplir 15 años de trasplante con una función renal normal y sin proteinuria. Indicaba en dicha carta que solo razones técnicas, derivadas del cambio en el equipo quirúrgico les hicieron abandonar la utilización de donantes menores de 5 años. Sin embargo, defendía que el donante pediátrico es un donante viable que, en un momento en el que se buscan donantes infantiles, no debe ser rechazado. Resalta, finalmente que su utilización debe reservarse a centros con experiencia para cuyos equipos quirúrgicos estos órganos representan sin duda alguna un importante reto. (73-75).

El primer artículo publicado por autores españoles en el que se relata la realización de un trasplante en bloque data de 1987. Se trataba de un donante anencefálico de 3 días y el injerto se perdió a los 5 meses por rechazo. A pesar de que los resultados iniciales fueron desalentadores varios centro continuaron realizando este tipo de trasplante. En la actualidad, en nuestro país solo dos hospitales continúan realizando esta técnica. El primero es el Hospital Clínico San Carlos y el segundo el Hospital Dr. Peset de Valencia. (76)

En la Figura 6 se muestra la actividad del trasplante renal en bloque en España en los últimos años.

En abril del 2013, Genovés Gascó et al. del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, publica una serie de 19 casos de TDP (realizados entre 1996 y 2011). La edad

media de los donantes fue de 17,6 meses (intervalo: 5 días-48 meses). La media de edad de los receptores fue de 41,3 años (intervalo: 19-59 años). El peso medio de los donantes fue de 10,6 kg (intervalo: 3,5-23 kg) y el de los receptores fue de 63,6 kg (intervalo 43-93). El tiempo de isquemia fría fue de 15,7 +/-5,5 h. La mediana de seguimiento fue de 22 meses siendo funcionantes 17 de los 19 injertos con creatinina dentro de la normalidad en 13 de los casos. Hubo complicaciones vasculares en 5 casos (26,3%), de los que solo 2 precisaron trasplantectomía precoz y 3 se resolvieron mediante angioplastia simple. Este grupo concluye que este tipo de trasplantes suponen una alternativa válida pero que presentan mayores complicaciones vasculares postimplante. Consideran que con una selección correcta de los donantes, una técnica vascular depurada y un tratamiento intensivo mediante angioplastia simple permite resolverlas en la mayoría de los casos. (77)

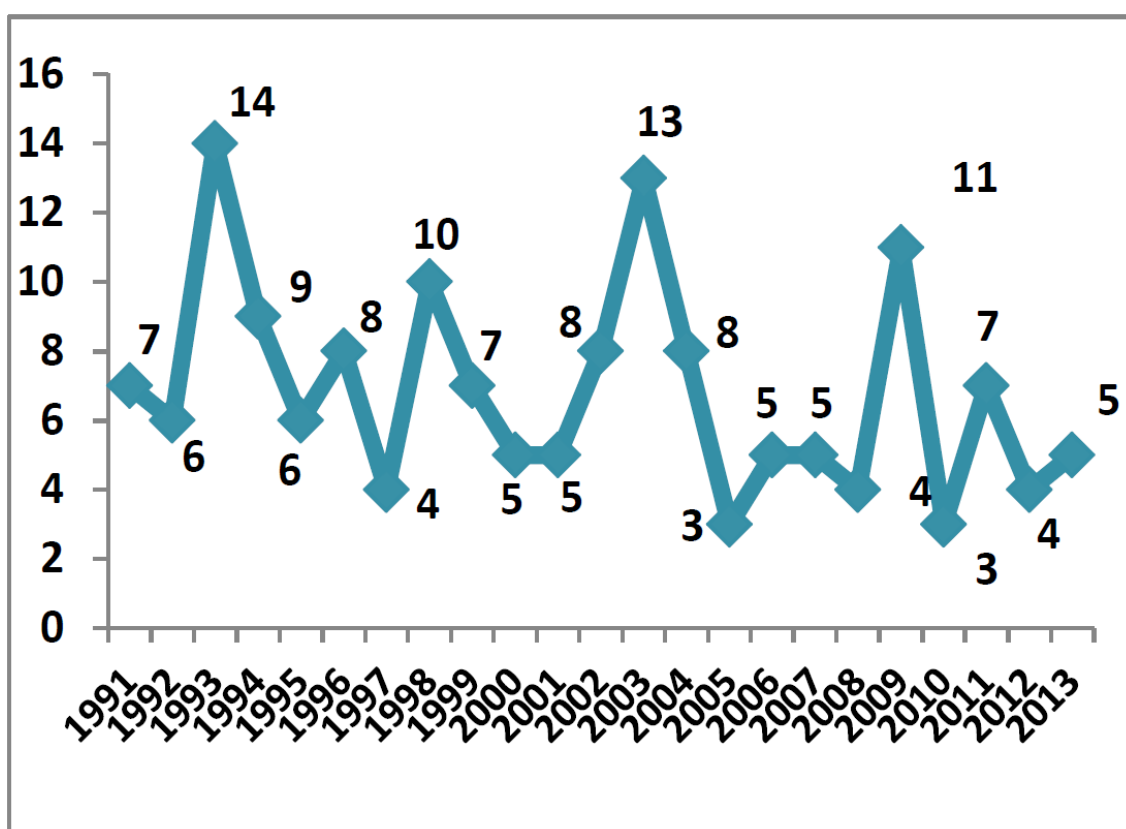


Figura 6 Actividad de trasplante renal en bloque. España 1991-2013.

En la línea de los excelentes resultados publicados con este tipo de trasplantes en los últimos años, algunos estudios más recientes han llegado a comparar al TDP con el trasplante de donante vivo (78, 79).

En el 2010 se publicó una revisión realizada por la United Network of Organ Sharing Standard/Transplant Analysis and Research (UNOS/STAR) entre 1988-2006, que analiza 1696 trasplantes en bloque pediátrico con donantes de menos de 5 años y los compara con los trasplantes procedentes de donantes pediátricos también menores de 5 años implantados como injerto simple (n=1502), y a su vez con un grupo control de donante adulto estándar (n=9594) y un grupo con donantes con criterios expandidos (n=6396). En sus resultados describen:

- Los TDP tienen una baja incidencia de rechazo agudo (6%) similar a los trasplantes estándar de donante adulto y menor que los injertos pediátricos simples y que los donantes con criterios expandidos.

- El filtrado glomerular fue mejor en los TDP y peor en los donantes con criterios expandidos.

- Las pérdidas de los injertos fueron mayores en los trasplantes pediátricos (ambos grupos) que en los receptores e donante adulto durante los primeros 6 meses.

- A pesar de la alta incidencia de trombosis en los injertos en bloque y en los simple con respecto a los donantes adultos , la supervivencia de los bloques comienza a ser similar a la de los trasplantes de donantes de muerte cerebral a los 5 años y es mejor a los 10 años posttrasplante y peor en los trasplantes de donantes con criterios expandidos.

En España durante el 2013 se han realizado 5 trasplantes renales en bloque procedentes de donantes < de 3 años (Figura 6)(20).

7. El trasplante en bloque pediátrico en el Hospital Clínico San Carlos

El Hospital Clínico San Carlos, con una experiencia de más de 25 años y más de 100 pacientes trasplantados con esta modalidad de trasplante, constituye en la actualidad, sin lugar a dudas, un centro de referencia tanto en España como en el resto del mundo del trasplante renal de bloque pediátrico. En la revisión de la literatura queda patente el peso del Hospital Clínico como centro trasplantador de bloque pediátrico, no solo por las múltiples referencias bibliográficas realizadas a nivel mundial sobre su experiencia sino también por la cantidad de publicaciones concernientes al tema realizadas por el propio hospital:

- En 1995: Portoles et al. publican el artículo "Double Renal Transplant from infant donors: A good Alternative for adult recipients": en este estudio se analiza la evolución de 15 pacientes que recibieron un trasplante en bloque de donantes menores de 3 años (siendo la edad media del donante de 17,8+/-7,5 meses). La media de peso de los donantes fue de 12,6+/- 2,4 kg. El seguimiento se realizó durante 1,5 años y se comparó con una cohorte de 40 pacientes receptores de un trasplante renal de donante adulto de muerte cerebral. Al analizar los resultados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la función renal entre ambos grupos, siendo las cifras de creatinina y la proteinuria levemente inferiores en el grupo de los receptores de bloque pediátrico. 1 paciente sufrió un episodio de rechazo que no respondió a tratamiento lo que le provocó la pérdida del injerto. Solo dos episodios más de rechazo agudo ocurrieron en el resto de pacientes. El tercer trasplante realizado en esta serie se perdió por trombosis arterial al tercer día. En un paciente se produjo una fístula urinaria que fue resuelta satisfactoriamente con cirugía. Un paciente presentó una estenosis unilateral de la arteria renal que se resolvió satisfactoriamente con angioplastia. Finalmente, 13 receptores presentaron una función renal óptima sin particulares diferencias al compararlos con el grupo de receptores de donante adulto de muerte cerebral. (80)

- En 1997 se publica "Functional glomerular reserve in recipients of en bloc pediatric transplant kidneys" por Maraños, Alberto et al. (81). En este estudio se analiza la reserva glomerular de los receptores en bloque pediátrico y se compara con la de receptores de donante adulto de muerte cerebral. En sus resultados se objetiva un incremento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular en respuesta a la infusión intravenosa de aminoácidos en el grupo de TDP en contraste con el grupo de receptores de TDA. Finalmente según sus resultados obtenidos los pacientes receptores de trasplante en bloque tienen una reserva funcional mayor que los receptores de riñón de donante de muerte cerebral y muestran por tanto un menor riesgo de desarrollar lesiones por hiperfiltración (81)

- En 1998 aparece: " Trasplante renal en adultos utilizando riñones en bloque de donantes pediátricos" por J. A. Herrero et al.(82) en esta serie se analizan 2 cohortes: la primera de 35 TDP y la segunda de 204 pacientes trasplantados con un riñón de donante adulto de muerte cerebral (exceptuando los mayores de 60 años). La edad media del donante fue de $18,5 \pm 7$ meses. Como resultados:

- No hubo diferencias en el numero de rechazos agudos entre ambos grupos
- No hubo diferencias entre ambos grupos en supervivencia de paciente ni de injerto
- Se perdieron 7 injertos en bloque en el periodo post-trasplante: 4 por trombosis (11,4%), 2 por rechazo y en 1 paciente se realizo nefrectomía del bloque en la reintervención de una hemorragia en el lecho quirúrgico. En el grupo control se perdieron en el periodo inmediato 4 injertos por trombosis arterial (1,9%) y nueve (4,4%) por rechazo agudo.
- En el grupo de TDP 1 paciente presento trombosis del injerto mas medial y recibió heparina sódica intravenosa durante 10 días. Tras 39 meses de seguimiento su creatinina sérica era de 0,9 mg/dl.
- Como complicaciones urológicas en el grupo de TDP solo se produjo un urinoma con fuga urinaria, solucionándose esta fistula con cirugía.
- En el grupo con TDP un 25% de pacientes fueron diagnosticados de estenosis de arteria renal: 5 casos con estenosis de la arteria de un injerto y 2 casos con estenosis de ambas arterias renales. Todos los casos se resolvieron con angioplastia excepto uno de ellos que además preciso de colocación de stent. En el grupo de receptores de trasplante de donante adulto solo un 7% de los pacientes presento estenosis de la arteria renal.
- Las cifras de creatinina fueron significativamente menores en el grupo de TDP, mientras que no hubo diferencias significativas en cuanto a la proteinuria.

- También en 1998 el Dr. Gómez et al. describen una serie de 37 TDP con unos resultados excelentes pero demostrando que las trombosis arteriales y venosas son la complicación más frecuente con esta técnica.

- En 2000: Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury?. Sánchez-Fructuoso AI et al. (83) El objetivo de este estudio fue demostrar si la masa renal jugaba algún papel en la tolerancia inmunológica. Con este fin se establecieron tres grupos:

- 48 TDP
- 173 receptores de donante jóvenes (edad 5-40 años)
- 91 pacientes receptores de trasplante de donantes de edad más avanzada (más de 55 años)

La incidencia de rechazo fue menor en el grupo de TDP. Ante estos hallazgos concluyen que a mayor masa renal trasplantada la incidencia de rechazo es menor.

- También en el año 2000 Marques et al. publican "Incidence of renal artery stenosis in pediatric en bloc and adult single kidney transplants"(84): en este estudio se analiza la incidencia y el tiempo de aparición de la estenosis de arteria renal (EAR) en TDP (7 casos) y en receptores de riñones adultos de muerte cerebral (36 casos). Esta selección se realizó de 367 trasplantes renales (35 de ellos en bloque). La EAR apareció en el 20% de los TDP y en el 7,1% de los receptores de donante adulto. El tiempo de aparición de la EAR fue de 7 ± 1 mes en TDP y de 18 ± 17 meses en el otro grupo. El diagnóstico de EAR se estableció por arteriografía y la mayoría de los casos (todos los bloques y 19 receptores de donante adulto) se resolvieron mediante angioplastia. La reestenosis apareció en un TDP y en 7 receptores del otro grupo. No existieron diferencias significativas en cuanto a función renal después del tratamiento. Como conclusión finaliza que los TDP presentan un mayor riesgo de EAR y que suele acontecer más precozmente. En cambio la reestenosis fue más frecuente en los receptores de donante adulto.

- En el 2002: Sanchez-Fructuoso et al. publican "Study of Nonimmunological factors that could be contributed of acute vascular rejection". En este estudio la Dra. Sánchez-Fructuoso ratifica los datos obtenidos en el año 2000; demostrando que factores no inmunológicos (como la masa renal) podrían ejercer un efecto directo e independiente sobre la tolerancia inmunológica. (85)

- Posteriormente en Noviembre de este año: Ángel Gómez et al. publican "Influencia de la edad del receptor en el trasplante renal realizado con órganos procedentes de donantes infantiles". Se trata de un estudio retrospectivo donde se analizan 49 TDP que se dividen en dos grupos:

- Grupo I: receptores por debajo de 50 años (22 casos)
- Grupo II: receptores por encima de dicha edad (27 casos)

Los donantes eran menores de 3 años de edad y/o con 15 kg de peso.

En el grupo I no hubo ningún fallecimiento mientras que en el grupo II la supervivencia a los 5 años fue del 75,99%. Respecto a la supervivencia del injerto en el primer grupo a los 5 años es del 81,82% y en el grupo II del 88,89% (p 0,45).

Con estos resultados concluyen que la edad del receptor no parece influir en la supervivencia del injerto y determinan que la menor presencia de rechazo agudo en los menores de 50 años puede explicar esta excelente respuesta. (50)

- En 2003: Increasing the donor pool using en bloc pediatric kidneys for transplant. Sánchez-Fructuoso AI et al. Es una análisis retrospectivo de 66 TDP en el que se pretende comparar la supervivencia a largo plazo de estos injertos y su función comparándola que la de receptores de riñones únicos de donantes de muerte cerebral (n=434 pacientes). Tras el análisis de la serie concluyen que la supervivencia del injerto fue similar en ambos grupos, que las complicaciones vasculares fueron la principal causa de pérdida de los TDP y que estos mostraron una excelente función renal a largo plazo y una menor incidencia de rechazo. (86)

- En el 2007: es publicado "Trasplante en bloque de riñones procedentes de donantes pediátricos en receptores adultos" por José Emilio Hernández Sánchez et al. Se analizan 73 TDP y se comparan con 497 receptores de trasplantes adultos de muerte cerebral. En el análisis de los resultados se objetivaron diferencias en cuanto a la no función y a la disfunción inicial del injerto que fueron mayores en los TDP y los TDA respectivamente. Los TDP presentaron mejor función renal y menor proteinuria. A la luz de estos resultados concluyen que la adopción de un programa de trasplante infantil en bloque permite aumentar la actividad trasplantadora. (87)

El primer trasplante renal de bloque pediátrico es realizado en el Hospital Clínico de Madrid el 11 de Noviembre de 1990. La cirugía (que comenzó a las 03:20) fue llevada a cabo por el Dr. Alia y la Dra. Pérez Contín. El donante tenía 9 meses. El receptor era un varón de 55 años con Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus tipo I que le origino una Enfermedad renal crónica secundaria a Nefropatía diabética. Estaba en tratamiento con diálisis desde 1989. Su peso era de 61,8 kg. y su talla de 1,58 cm. Se trataba de su primer trasplante, era grupo A+ y su tasa de Anticuerpos era 0%. El Mismatch fue 5. El tiempo de isquemia fría fue de 30 horas. Los dos riñones fueron colocados en bloque en la fosa iliaca derecha el receptor. Según el parte de quirófano se realizo la anastomosis con el parche de la arteria, se suturo la vena cava anastomosándose terminolateralmente a la vena iliaca y los uréteres con doble J se fijaron en suturas independientes. Como única incidencia señalan una pequeña zona de isquemia en polo superior del riñón derecho de 1 cm. de diámetro debido a una arteria polar que hubo que ligar. El receptor comenzó a orinar en el mismo quirófano presentando un descenso progresivo de la creatinina sérica hasta 1,3 mg/dl el día del alta hospitalaria (14/12/1990). La inmunosupresión se realizó con Ciclosporina, Azatioprina y Prednisona. El posterior seguimiento del paciente fue realizado principalmente por la Dra. Prats y el Dr. Torrente, como Nefrólogos. El trasplante estuvo funcionando hasta el fallecimiento del receptor por una sepsis de origen respiratorio el 21/2/2005, con una cifra de creatinina en Diciembre del 2004 de 0,9

mg/dl. En la Figura 7 se refleja el parte de quirófano de este primer trasplante de bloque pediátrico realizado en el HCSC.

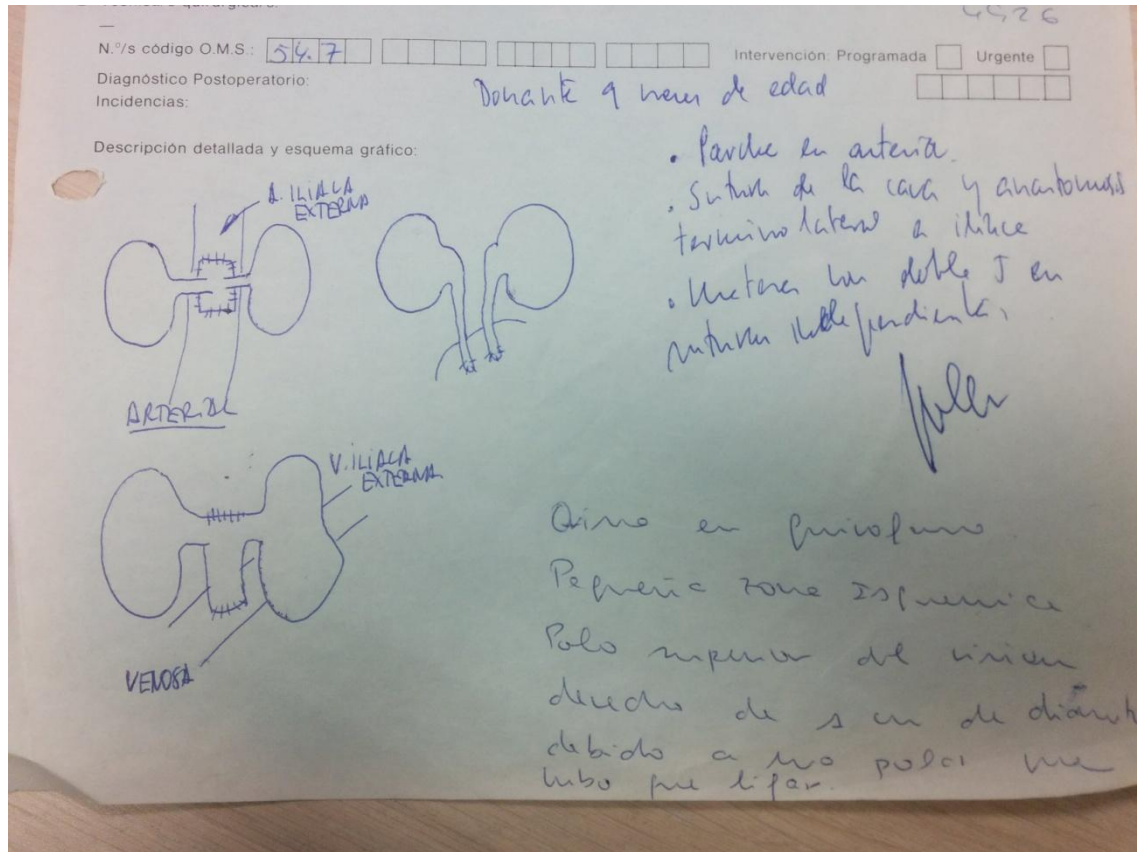


Figura 7 Parte de quirófano del primer trasplante en bloque realizado en el HCSC.

El último reporte del trasplante de bloque pediátrico localizado en la literatura data de Septiembre de 2015 en el vol. 99 de la revista Transplantation con el título: "Renal Transplantation from pediatric Donors in the United Kingdom". En este estudio se realiza un análisis retrospectivo de los resultados de trasplante renal de donante pediátrico (menor de 18 años) realizados en el Reino Unido desde 1997 hasta el 2011. Todos los pacientes tienen un año mínimo como seguimiento. Se realiza una clasificación de los receptores en tres grupos:

- A (donantes < 2 años): se realizaron 16 TDP y 1 con injerto único

- B (donante de 2-5 años): que resultaron en 40 TDP y 14 con injerto único
- C (donante entre 5 y 18 años): donde se realizan 790 trasplantes renales.

La decisión de el trasplante en bloque o simple fue del cirujano y según el peso (<15 kg: en bloque).

Sus resultados obtenidos en los grupos A y B (mayoritariamente bloques) son similares a los del grupo C, por lo que extrapolan que los bloques son comparables a los injertos simples.

En el análisis de sus resultados obtienen datos similares entre los grupos A y B en cuanto a función renal.

En cambio, se objetivaron mas perdidas precoces del injerto en los simples, fueron 3 perdidas por rechazo hiperagudo, trombosis vascular y causa desconocida respectivamente.

En los injertos en bloque se produjeron 7 perdidas: 2 por trombosis vascular, 4 por rechazo, 1 por recurrencia de enfermedad de base y 1 por muerte del receptor con injerto funcionante.

Estos autores defienden el empleo de los riñones pediátricos de receptores menores de 5 años en bloque no por la masa nefronal en sí, sino con la intención de minimizar las complicaciones vasculares y urológicas.

Finalmente, inciden en el hallazgo en las auditorías realizadas de muchos riñones pediátricos que son perdidos como donantes, no obstante animan con sus resultados y con los descritos en la literatura al incremento de este tipo de trasplantes.

Este grupo propone para mejorar:

- Centralizar este tipo de trasplante en centros especializados.
- Campañas de educación para coordinadores de trasplante para aumentar la búsqueda.

Tras la revisión de la literatura cabe destacar que no existe ninguna cohorte unicéntrica a nivel mundial que tenga el tamaño muestral de la serie analizada en este estudio (perteneciente a los TDP del Hospital Clínico San Carlos) ni con el tiempo de seguimiento que se ha realizado. Llama la atención que incluso el número de TDP realizado en todo el Reino Unido es inferior al descrito en este estudio (88). Por ello que el objetivo principal de este estudio ha sido actualizar los datos sobre el Trasplante en bloque pediátrico sobre la serie más importante que existe a nivel mundial.

1. Justificación

En la literatura del trasplante pediátrico este estudio aporta la cohorte unicéntrica con mayor tamaño muestral (perteneciente a los TDP del Hospital Clínico San Carlos) y con el tiempo de seguimiento más prolongado que se ha realizado. Por ello que el objetivo principal de este estudio ha sido actualizar los datos sobre la serie más importante que existe a nivel mundial de trasplante en bloque pediátrico .

2. Hipótesis

El trasplante renal de bloque pediátrico es un tipo de trasplante optimo y comparable en resultados a los clásicos trasplantes de donantes adultos de muerte cerebral.

3. Objetivo principal

Conocer y comparar la supervivencia de los injertos procedentes de TDP y los de donante adulto de muerte cerebral

4. Objetivos secundarios

- Comparar la supervivencia global de los receptores de TDP y los de donante adulto de muerte cerebral
- Comparar la función renal a largo plazo de los TDP con los TDA.
- Comparar la incidencia de rechazo en los TDP con los TDA
- Conocer y comparar los resultados de la frecuencia de infección por CMV y virus BK de los receptores de TDP y los de donante adulto de muerte cerebral.

- Describir la incidencia de complicaciones asociadas a este tipo de trasplantes (urológicas, vasculares, rechazos...) y analizar las variables que pudieran influir en su aparición.

1. Diseño del estudio

Es un estudio de cohortes retrospectivo . Se han comparado los resultados obtenidos de donantes en muerte cerebral con los obtenidos de donantes de bloque pediátrico desde Enero de 1990 hasta Diciembre del 2012. Se excluyeron del grupo control los trasplantes de donantes de asistolia y los realizados con criterios expandidos (dobles de muerte cerebral).

2. Población estudiada

Se han estudiado todos los trasplantes renales realizados en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) desde Enero de 1990 hasta Diciembre de 2012 tanto de muerte cerebral (excluyendo los trasplantes de donantes en asistolia y los trasplantes dobles de donantes añosos) como de bloque pediátrico. De este modo, se han obtenido dos cohortes de pacientes:

- Primera cohorte: receptores de donantes de muerte cerebral (n=770)
- Segunda cohorte: receptores de bloque pediátrico (n=100)

2.a. Criterios de inclusión

- Edad mayor o igual a 18 años
- Pacientes trasplantados renales de donante de muerte cerebral o de bloques pediátricos
- Consentimiento informado firmado (Anexo 1).

2.b. Criterios de exclusión

- Receptores de donantes en asistolia.
- Receptores de trasplante renal doble-añosos

- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado

2.c. Criterios de retirada

El receptor pudo revocar en cualquier momento su consentimiento para formar parte del estudio, así como la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión y sin que ello haya originado responsabilidad ni perjuicio alguno.

3. Variables a estudiar

- Factores demográficos: edad y sexo del receptor, edad y peso del donante.

- Función renal: fue evaluada usando técnicas bioquímicas estándar tales como la creatinina sérica, el Aclaramiento de creatinina (calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) en orina de 24 horas y/o el cálculo del MDRD, y proteinuria en orina de 24 horas (medida en mg/dl) (89).

Cockcroft-Gault = $((140 - \text{edad}) \times \text{peso}) / 72 \times \text{Cr sérica} \times 0.85$ si es mujer (referencia 4)

MDRD = $(186 \times \text{Cr sérica}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203}) \times 0.742$ si es mujer $\times 1.212$ si es de raza negra.

- Rechazo agudo: determinado mediante la realización de biopsia percutánea del trasplante (guiada por ecografía). Se empleo para la clasificación del rechazo la escala de Banff 97 (Anexo 2). En aquellos casos en los que no fue posible la realización de biopsia el diagnostico de rechazo se realizo por la clínica cuando se producía un deterioro de la función renal o esta persistía sin mejoría evidente tras descartar otros agentes etiológicos.

El rechazo agudo grado I fue tratado con bolos de esteroides y los grado II-III con Timoglobulina y/o OKT3.

- El retraso en la función inicial del injerto: fue definido y analizado de formas distintas:

a) Retraso en la función inicial del injerto 1: necesidad de hemodiálisis en el inmediato posttrasplante

b) Retraso en la función inicial del injerto 2: no descenso de creatinina sérica el primer día posttrasplante

- Volumen renal de los injertos pediátricos: medido mediante ecografías seriadas realizadas a los pacientes en diferentes tiempos del posttrasplante:

a) Basal: en el primer mes posttrasplante

b) Y posteriormente: al año del trasplante, a los 2 años, a los 3 años y así hasta los 10 años posttrasplante. Se excluyeron de esta medición aquellos pacientes que no contaban al menos con una ecografía basal, otra al 1-2 años del trasplante y otra a los 5-6 años.

Para aquellos pacientes que no tenían ecografía del tercer año se analizó la del 2º año. Y para aquellos que no tenían la del 5º año se cogieron las del 4º y 6º año.

Para obtener las dimensiones ecográficas de los riñones se midieron, obteniendo el volumen renal de acuerdo a la fórmula:

$$V = L \times AP \times T \times \pi/6 (=0,523)$$

Se definió como injerto lateral el que se situaba más alejado de la línea media del cuerpo e injerto medial al que se sitúa más próximo a la línea media del cuerpo.

- Infección por CMV: determinada por la presencia de Antigenemia positiva o PCR en sangre.

- Infección por Poliomavirus BK: definida por la presencia de viremia de Poliomavirus Bk.

- Perdida del injerto

- Muerte del receptor

- Complicaciones Quirúrgicas: trombosis, urológicas y linfocel.

Las trombosis fueron en la mayoría de los casos sospechadas por la ausencia de una función renal adecuada y objetivas mediante la realización de ecografía, confirmándose posteriormente el diagnóstico anatomopatológico.

Dentro de la análisis de las trombosis se analizaron por separado las trombosis totales de los bloques pediátricos que provocaron la pérdida del injerto en los primeros días posttrasplante de las trombosis de un único injerto del bloque pediátrico.

Los linfocel fueron objetivados mediante la realización de ecografías.

- Estenosis de arteria renal con realización de angioplastias ± stents:

La estenosis arterial fue considerada hemodinámicamente significativa cuando se demostró una reducción igual o superior al 50% del diámetro arterial.

4. Metodología. Programa de trasplante del HCSC.

En primer lugar, cuando se disponía de un bloque pediátrico, previa valoración anatomopatológica y quirúrgica, para la realización de trasplante se realizaban los siguientes pasos:

- Determinación estricta mediante lista de espera de los posibles receptores. La lista de espera de trasplante del HCSC presenta como orden de prioridades la compatibilidad (grupo sanguíneo y HLA) y el tiempo en diálisis.

- Una vez realizada una preselección de receptores se intento priorizar a aquellos pacientes de menor edad y con un índice de masa corporal menor.

- a continuación se contactaba con el paciente para que acudiera al hospital siempre y cuando no presentara ningún episodio intercurrente (principalmente de tipo infeccioso) para ser valorado como posible receptor de trasplante.

- y, finalmente tras la realización de una serie de pruebas preoperatorias y de análisis cruzado de la sangre del donante con los posibles receptores se optaba por el candidato más apropiado.

El protocolo de inmunosupresión empleado en estos trasplantes varió a lo largo de los años de acuerdo con la aparición de nuevos y mejores fármacos inmunosupresores. El empleo de la inmunosupresión estaba siempre protocolizada para todos los trasplantes y consistió en:

- Desde Enero de 1990 hasta Junio de 1996 cuádruple terapia secuencial con globulina antitimocítica (timoglobulina) 7 días, Azatioprina y prednisona y Ciclosporina desde el día 5.

- Desde Julio de 1996 hasta Abril de 1999: triple terapia con Ciclosporina mas prednisona y Azatioprina o Micofenolato, protocolo que fue progresando hasta que a partir del 2001 el empleo de Tacrolimus, Mycofenolato y Prednisona se extendió a todos ellos, desapareciendo el empleo de la Ciclosporina y Azatioprina.

Los pacientes hiperinmunizados fueron tratados en los inicios con anticuerpos monoclonales munitrab (OKT3) y posteriormente con globulina antitimocítica.

Fueron aceptados para trasplante en bloque pediátrico los injertos que cumplían las siguientes condiciones:

- Edad del donante superior a 8 meses y peso por encima de 8 kg inicialmente y posteriormente mayor de 12 meses y por encima de 10 kg.

- Función renal del donante apta

- Serología: no se aceptaron bloques pediátricos con serología positiva para VHC, VIH y VHB.

- Aspecto macroscópico: fue fundamental una observación minuciosa por parte de los equipos quirúrgicos para asegurar la correcta viabilidad de los injertos, descartando la existencia de malformaciones renales y/o procesos tumorales y confirmando la viabilidad vascular de los mismos.

- Aspecto microscópico: se realizó biopsia renal a todos los bloques, clasificándose los resultados anatomopatológicos mediante el score de Remuzzi (anexo 3), de tal manera que aquellos injertos con un score mayor a 4 no fueron trasplantados.

Para la perfusión y conservación de los órganos se utilizaron tanto la solución de la Universidad de Wisconsin como la Collins.

En el posttrasplante de estos injertos se realizó una monitorización estrecha de la tensión arterial y de la función renal, y en la mayoría de los casos se realizaron AngioResonancia Magnética anuales durante los dos-tres primeros años para descartar la presencia de estenosis de arteria renal.

La existencia de estenosis de la arteria renal se sospecho en aquellos casos en los que se objetivaba deterioro de función renal y/o mal control de la tensión arterial sin otros factores causantes. En estos casos se procedió a la realización de una resonancias magnética y posteriormente si el diagnóstico era confirmado se sometía a arteriografías terapéuticas. La realización de angioplastia o colocación de stent fue decisión exclusiva del Servicio de Radiología Vascular del HCSC según las características de la estenosis. La técnica era realizada por Radiólogos Vasculares, y lo que se obtenía era un angiograma aortoiliaco mediante acceso femoral con la inyección del contraste en la arteria iliaca, proximal al lado de la anastomosis. La estenosis arterial fue considerada hemodinámicamente significativa cuando se demostró una reducción igual o superior al 50% del diámetro arterial. Todos los pacientes recibieron

tratamiento profiláctico para evitar la nefrotoxicidad por contraste con suero salino desde al menos 12 horas antes de la arteriografía hasta las 12-24 horas posteriores.

Posteriormente en un segundo análisis, se estudio la asociación de algunas de estas variables: supervivencia del injerto, trombosis, angioplastias, stents y aparición de linfocelos con diferentes factores que se considero de acuerdo con la literatura pudieran estar relacionados : cirujano y técnica quirúrgica, empleo de heparina profiláctica, edad y peso del donante y edad del receptor.

En esta serie con motivo de la trombosis del tercer trasplante en orden cronológico realizado en bloque se decidió por parte del Servicio de Nefrología la anticoagulación profiláctica del resto de receptores de TDP desde las primeras horas del posttrasplante hasta los 7-10 días excepto en aquellos casos en los que hubiera complicaciones de sangrado. Al alta del paciente y si no existía contraindicación para ello se inicio profilaxis con el empleo de antiagregantes (aspirina) que se mantuvo los primeros años con el fin de disminuir las posibles complicaciones.

En cuanto a la edad y al peso el donante se aceptaron inicialmente aquellos donantes con más de 8 meses y más de 8 kg. de peso, pero posteriormente tras los primeras trombosis se incremento la edad del receptor a los 12 meses y el peso a 10 kg.

Respecto a la edad del receptor si bien es cierto que no había un protocolo establecido se intento priorizar a aquellos receptores jóvenes, con un índice de masa corporal (IMC) adecuado y con pocas complicaciones vasculares para intentar minimizar las posibles complicaciones quirúrgicas.

La cirugía fue realizada por el equipo quirúrgico de trasplante del HCSC que estaba formado por Cirujanos Generales y Urólogos, algunos con años de experiencia en este tipo de trasplante y otros en proceso progresivo de formación. La técnica quirúrgica empleada para la realización del trasplante de bloque pediátrico consistía

en un abordaje extraperitoneal de los vasos ilíacos. Primero se realiza una anastomosis terminolateral a la vena ilíaca externa del extremo distal de la cava tras el cierre del extremo proximal de la misma en cirugía de banco, donde también se realiza el parche aórtico. A continuación se completa una anastomosis terminolateral a la arteria ilíaca externa de las arterias renales con su parche aórtico (siguiendo la técnica de Schneider) (90). Posteriormente se lleva a cabo la ureteroneocistostomía extravesical por separado de ambos uréteres según técnica de Woodruff tutorizada por catéter doble J de forma rutinaria, que posteriormente será retirado sino hay incidencias a los 15 días posttrasplante. La técnica quirúrgica se plasma en la Figura 8.



Figura 8 Técnica quirúrgica del trasplante de bloque pediátrico. (87)

En los casos en los que fue preciso la realización de la biopsia del bloque las biopsias fueron realizadas en el Servicio de Radiología, sin mover al paciente de su

cama, por un nefrólogo y un radiólogo con control ecográfico continuo y técnica de “manos libres” (sin dispositivo para guiar la aguja de biopsia). Se utilizó anestesia local y se siguieron las pautas adecuadas de asepsia. Siempre que fue posible, el abordaje se realizó lateral a la cicatriz quirúrgica para evitar el espacio peritoneal. Se utilizaron agujas de corte lateral (Trucut) 14 G (avance de 22mm) que constan de una cánula externa con un estilete central que tiene una cámara en su porción distal. Cuando se dispara, este estilete penetra y, posteriormente, la cánula externa avanza cortando el tejido y dejando un fragmento en la cámara de la aguja central. En primer lugar se localizó el punto de la punción y se determinó la dirección para conseguir el máximo espesor posible de corteza y no penetrar en el seno renal. Se visualizó mediante ecografía la aguja de la anestesia local durante la inyección de la misma para confirmar el punto y la trayectoria de la punción; posteriormente se siguió de modo continuo la aguja de biopsia hasta la cápsula o la porción más periférica de la cortical y durante la obtención de tejido renal. Después de cada pase se efectuó compresión manual sobre la zona durante unos minutos y control ecográfico.

En el seguimiento posterior al trasplante de estos injertos se realizó una monitorización estrecha de la tensión arterial y de la función renal, y en la mayoría de los casos se realizaron Angio-Resonancia Magnética anuales durante los dos-tres primeros años para descartar la presencia de estenosis de arteria renal.

5. Obtención de datos. Consideraciones éticas

Tras verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y descartar los de exclusión se incluyó al paciente en el estudio. La obtención de datos se obtuvo con la revisión de las Historias Clínicas de dichos pacientes que se encuentran correctamente custodiadas en la Unidad de Trasplante del HCSC. Durante todo el estudio se cumplió con lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de Diciembre.

6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas simétricas se expresan como media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas asimétricas se expresaron mediante mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación de variables cuantitativas simétricas se realizó mediante el test de la t de Student para grupos independientes o de forma emparejada cuando se estudió la evolución de diferentes parámetros en el tiempo. La comparación de las variables cuantitativas asimétricas se realizó mediante el test de comparación de medianas. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de la ji Cuadrado o el test de Fisher.

Se estimaron las tasas de supervivencia (tanto de injertos como de los enfermos) empleando el método de Kaplan-Meier. Usamos el test log-rank para evaluar las diferencias de las curvas de supervivencia.

Se ajustó un modelo de regresión logística para evaluar la incidencia de rechazo agudo entre los dos grupos ajustado por el resto de variables independientes. Se incluyeron todas las variables que en los análisis univariados habían presentado una $p < 0,15$ o aquellos que biológicamente parecían relevantes a criterio de los investigadores. Se presentan las odds ratios y su intervalo de confianza al 95%.

Se ajustaron modelos de regresión de Cox para la tasa de pérdida del injerto, supervivencia global. Se ponen las razones de tasas "hazard ratio" y su IC 95%.

Rechazamos la hipótesis nula en cada test estadístico cuando el valor de p fue menor a 0,050. El programa estadístico utilizado para el análisis fue el SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois).

Los datos fueron recogidos en una base excel (previamente diseñada) y posteriormente analizados mediante el programa SPSS 15.0.

7. Soportes económicos

No se percibió ninguna ayuda económica ni retribución por la realización de este estudio.

1. Población estudiada y seguimiento

Se analizaron 770 trasplantes de donante adulto (TDA) y 100 trasplantes de bloque pediátrico (TDP) realizados entre Enero de 1990 hasta Diciembre del 2012.

El Tiempo mediano de seguimiento fue de 156 meses o 12,8 años (RIC 8,1-17,2).

Todos los pacientes trasplantados en el HCSC consintieron en participar en el estudio (con la firma del consentimiento informado) y ninguno retiro el consentimiento a lo largo del periodo de seguimiento. No hubo ninguna perdida en el seguimiento.

2. Factores Demográficos

Las características demográficas de las cohortes estudiadas se resumen en la Tabla 1.

La Edad media de los receptores de trasplante de donante adulto (TDA) fue de 49,7 años (DE 13,2) y la de los receptores de trasplante de bloque pediátrico (TDP) de 46,6 años (DE 13,4) ($p=0,032$). En cuanto al sexo, en los TDA el 63% eran varones y el 37% mujeres ($p=0,239$) y en los TDP el 69% eran varones y el 31% eran mujeres ($p=0,239$).

La edad media de los donantes de TDA fue de 42,9 años (DE 16,9) y la de los donantes de TBP fue de 1,8 años (DE 0,8 años) ($p<0,001$). El 60,4% de los donantes de TDA fueron varones y el 39,6% mujeres ($p=0,152$). De los donantes de TDP el 68,1% fueron varones y el 31,9% mujeres ($p=0,152$).

El peso del donante fue $12,7\pm 2,2$ kg (Rango 10-18).

En cuanto al tiempo en diálisis previo al trasplante los receptores de TDP habían permanecido menos tiempo mediano en diálisis 17,2 (7,2-60,5) meses con

respecto a los receptores de TDA que habían permanecido 26,1 (12,5-54,4) meses ($p=0,003$).

En relación al análisis de los tipos de diálisis a los que habían sido sometidos los receptores de ambas cohortes, se encontraron diferencias, siendo la hemodiálisis más frecuente en los receptores de TDA y la diálisis peritoneal y la prediálisis en los receptores de TDP ($p=0,001$).

Las causas de IRC en ambas cohortes fueron similares siendo la más frecuente la enfermedad glomerular y tampoco hubo diferencias en cuanto a la incidencia de trasplantes en ambas cohortes.

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes

	Trasplante donante adulto (n=770)	Trasplante donante pediátrico (N=100)	P
Edad donante (años) ¹	42.9 (16.9)	1.8 (0.8)	<0.001
Edad receptor (años) ¹	49.7 (13.2)	46.6 (13.4)	0.032
Sexo donante (% varones)	60.4	68.1	0.152
Sexo receptor (% varones)	63.0	69.0	0.239
Tiempo en diálisis (meses) ²	26.1 (12.5-54.4)	17.2 (7.2-60.5)	0.003
Tipo de diálisis (%)			0.001
- Hemodiálisis	82.9	73.0	
- Peritoneal	14.0	16.0	
- Prediálisis	3.1	11	
Causa de IRC (%)			0.506
- Glomerular	31.8	26.0	
- Intersticial crónica	16.1	20.0	
- Nefroangiosclerosis	7.5	8.0	
- Poliquistosis	12.8	18.0	
- Diabetes	10	6.0	
- Malformaciones	2.2	2.0	
- Alport	1.3	2.0	
- No filiadas	15.6	17.0	
- Otras	2.9	1.0	
Primeros trasplantes (%)	84.7	88.0	0.380

¹ Media (desviación estándar)

² Mediana (rango intercuartílico)

No se objetivaron diferencias significativas entre ambas cohortes en cuanto a compatibilidad HLA, mismatch, tasa de anticuerpos preformados presentes y máxima y tiempo de isquemia fría, tratamiento con policlonales y/o FK, ni en cuanto al tratamiento con antagonistas del receptor de IL-2 (Tabla 2).

Tabla 2 Características inmunológicas de los pacientes

	Trasplante donante adulto (n=770)	Trasplante donante pediátrico (N=100)	P
Compatibilidad HLA (%)			0.954
< 3 identidades	77.3	77.0	
≥ 3 identidades	22.7	23.0	
Mismatch DR (%)			0.836
0	20.1	22.0	
1	53.5	54.0	
2	26.4	24.0	
Mismatch B (%)			0.947
0	5.0	5.0	
1	39.7	38.0	
2	55.3	57.0	
Mismatch A (%)			0.401
0	11.8	80.0	
1	42.4	48.0	
2	45.7	44.0	
Anticuerpos preformados máximos (%)			0.215
0%	56.5	63.0	
1-19%	20.3	13.0	

≥ 20%	23.2	24.0	
Anticuerpos preformados presentes			0.509
0%	78.0	80.8	
1-19%	12.4	13.1	
≥ 20%	9.6	6.1	
Tiempo de isquemia fría (horas) ³ *	19.2 (5.2)	19.1 (5.0)	0.775
Tratamiento policlonales (%Si)	36.9	31.0	0.004
Tratamiento ARIL-2 (%Si)	12.6	6.0	0.249
Tratamiento FK (%Si)	43.9	46.0	0.055

ARIL-2= antagonistas del receptor de IL-2, CsA= ciclosporina, MPA= ácido micofenólico, AZA= azatioprina, FK= tacrolimus, P=prednisona.

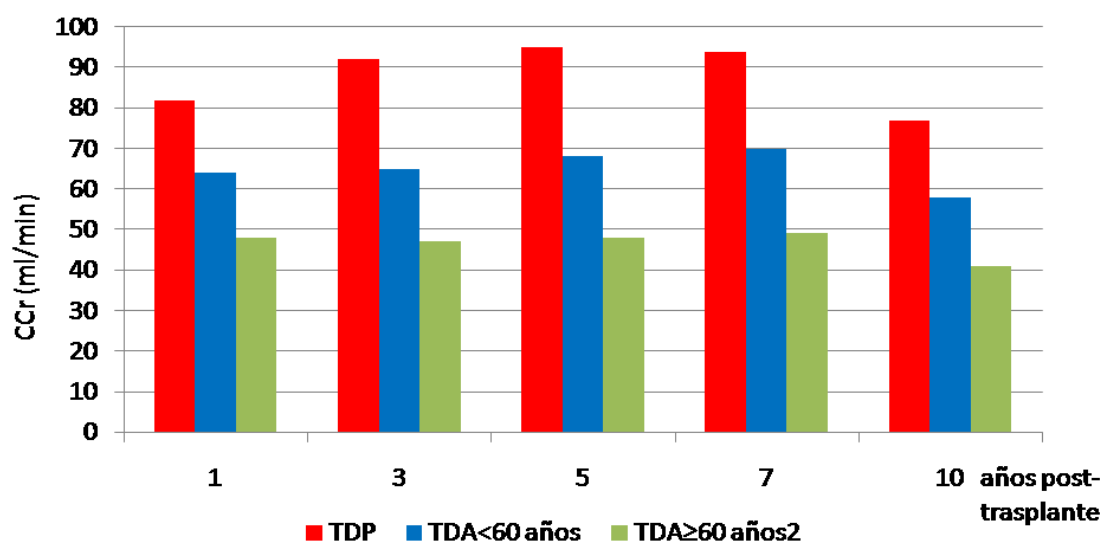
3. Función renal y proteinuria

La función renal fue significativamente mayor en los TDP respecto a los TDA tanto en el primer año como a los 10 años (Tabla 3). A los 10 años de seguimiento los TDP presentaron un aclaramiento de creatinina de 76,7±30,9 ml/min. frente a 55,1±21,2 ml/min en los TDA ($p<0,001$).

Cuando se dividieron los TDA según la edad del donante en menores de 60 años y de edad superior o igual a 60 años, objetivamos en todos los periodos de estudio que el TDP comportaba mejor función renal, como puede verse en la Figura 9.

³ Datos expresados en media (DE)

EVOLUCION DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA POST-TRASPLANTE



TDP vs TDA < 60 años $p < 0.001$ en todos los tiempos; TDP vs TDA ≥ 60 años $p < 0.001$ en todos los tiempos; TDA < 60 años vs TDA ≥ 60 años $p < 0.001$ en todos los tiempos;

Figura 9 Evolución del aclaramiento de creatinina post-trasplante

Además, la pendiente de la evolución de la función renal era hacia mejor en el tiempo cuando hacíamos un análisis de medias pareadas y comparábamos los tres tipos de trasplante, como se objetiva en la siguiente Figura 10.

EVOLUCIÓN FUNCIÓN RENAL EN EL TIEMPO

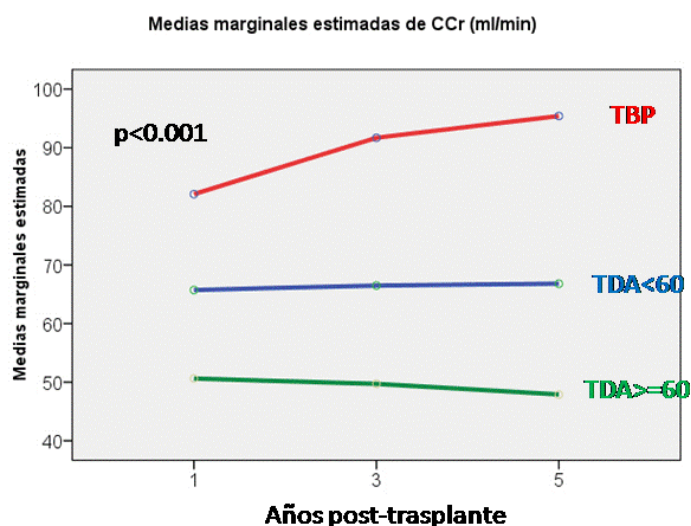


Figura 10 Evolución función renal en el tiempo

Cuando comparamos la evolución de la función renal entre el primer y quinto año post-trasplante, encontramos una mejoría significativa en el TDP (82.1 ± 25.6 ml al año vs 95.4 ± 26.0 ml/min a los 5 años, $p < 0.001$) y ningún cambio en el TDA independientemente de la edad del donante (Tabla 3).

Decidimos entonces comparar los resultados de la función renal entre receptores de TDP y aquellos de TDA menor de 40 años (“donante ideal de muerte cerebral”) y encontramos también que era superior en los receptores de TDP.

En cuanto a la presencia de proteinuria, al final del periodo de seguimiento no hubo diferencias significativas entre los grupos, siendo los valores a 10 años de 108 mg/día para TDP vs 180 mg/día para TDA ($p = 0.127$). (Tabla 4).

Tabla 3 Aclaramiento de creatinina post-trasplante expresado en medias y desviaciones estándar

CCr (ml/min)	1 año	5 años	10 años
TDP	82,4±25,5	95,4±26,1	76,7±30,9
TDA	61,9±20,1	63,8±24	55,1±21,2
	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Tabla 4 Evolución de la proteinuria post-trasplante

Proteinuria (mg/día)	1 año	5 años	10 años
Mediana (rango intercuartílico)			
TBP	141 (86-249)	150 (98-231)	108 (75-360)
TDA	176 (104-351)	168 (93-352)	180 (105-340)
	p = 0,267	p= 0,479	p=0.127

4. Retraso en función inicial del injerto (DGF)

Solo en 2 casos se produjo retraso en al funcion inicial del injerto secundaria a Necrosis tubular aguda (constatado histologicamente). La incidencia de retraso en la función inicial del injerto tipo 1 (considerada como necesidad de diálisis post-trasplante) fue de 21.4% en TDA vs 7.8% en TBP (OR 3,3 IC 95% 1,46-7,14, p=0.02). Si consideráramos el porcentaje de trasplantes en los que comenzaba a mejorar la función renal el primer día post-trasplante (= retraso en la funcion inicial del injerto tipo 2) los porcentajes fueron 31% en TDA vs 13.3% en TBP (OR 2,9 IC 95% 1,56-5,46, p<0.001) (Figura 11).

RETRASO FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

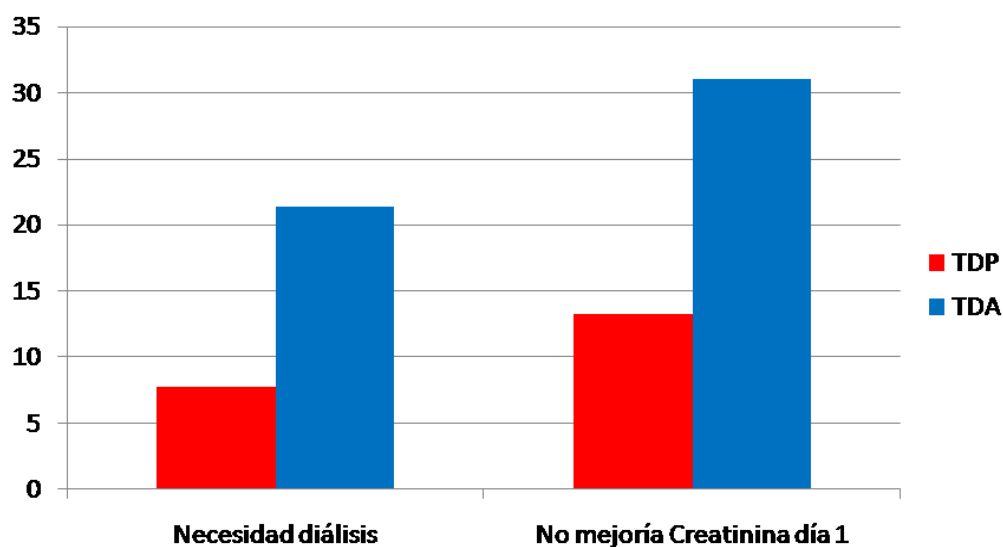


Figura 11 Retraso función inicial del injerto

Si subdividíamos a los TDA por la edad del donante, las diferencias en los porcentajes de retraso en la función inicial de injerto se hacían evidentes a medida que avanzaba la edad. En la Figura 12, en la Tabla 5 y en la Tabla 6 se dan los datos pormenorizados.

Tabla 5 Porcentaje de pacientes con retraso en la función inicial del injerto (medida como necesidad de diálisis en el inmediato post-trasplante)

	DGF1
TDP	7,8%
TDA < 40 AÑOS	13,5%
TDA 40-60 AÑOS	27%
TDA > 60 AÑOS	26,8%

P<0,01

Tabla 6 Porcentaje de pacientes con retraso en la función inicial del injerto (medida como no mejoría de la función renal el primer día post-trasplante)

	DGF2
TDP	13,3%
TDA < 40 AÑOS	20,5%
TDA 40-60 AÑOS	38,2%
TDA > 60 AÑOS	38,7%

P<0,01

RETRASO FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

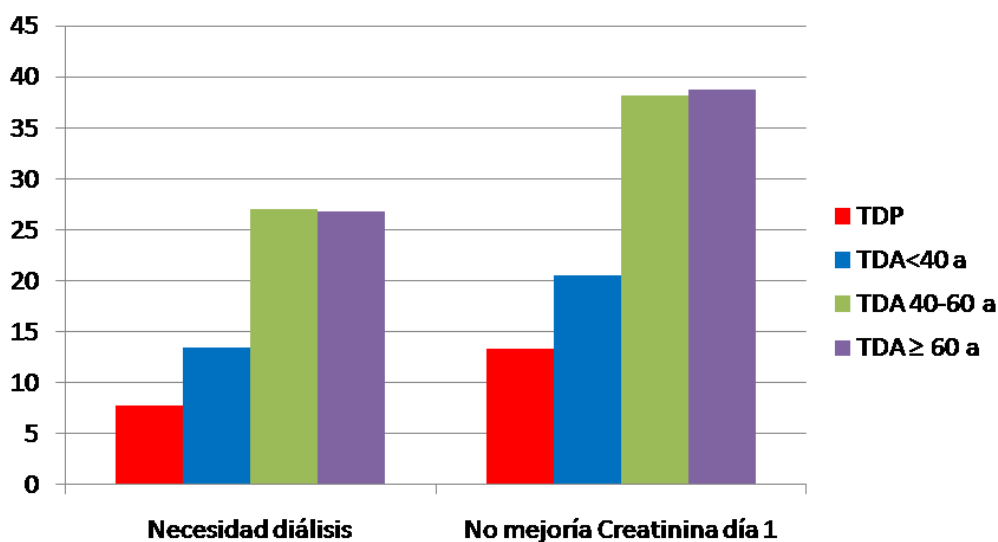


Figura 12 Retraso función inicial del injerto (tipo 1 y 2) ajustado por edades

5. Rechazo

El rechazo en el TDA fue de un 33,9% frente a un 24% en TDP ($p < 0,050$) (Tabla 7).

Posteriormente, se realizó un segundo análisis, en el que se subdividió el rechazo en:

- Rechazo sin afectación vascular: en los TDA del 23,1% y en los TDP del 13,5% ($p = 0,03$)
- Rechazo con afectación vascular: en los TDA y en los TBP fue del 12,5% ($p = 0,993$).

Tabla 7 Incidencia de rechazo entre ambos grupos

	TDA	TDP	p
RECHAZO	33,9%	24.0%	0.050
No vascular	12.5%	12.5%	0.993
Vascular	23.1%	13.5%	0.033

Dos pacientes perdieron el trasplante por rechazo que no respondió a la medicación inmunosupresora. En ambos casos se trataba de pacientes hiperinmunizados y la pérdida se produjo al mes del trasplante.

Uno de los casos de rechazo tuvo lugar a los 14 años del trasplante y fue producido por abandono de medicación, lo que le supuso al receptor la pérdida del injerto.

Dado que el concepto de rechazo humoral es algo que se ha desarrollado en los últimos años, no se ha comparado la incidencia de éste entre ambos grupos en todo el estudio, ya que actualmente se están revisando las biopsias de todos los trasplantes realizados en nuestro centro para su correcta recodificación. Desde 2005 la incidencia de rechazo humoral ha sido de 5.9% en TDP vs 11.4% en TDA (p=0.482)

La probabilidad de estar libre de rechazo para el TDP fue casi significativamente menor a lo largo de los años que para el TDA ($p=0.07$) (Figura 13).

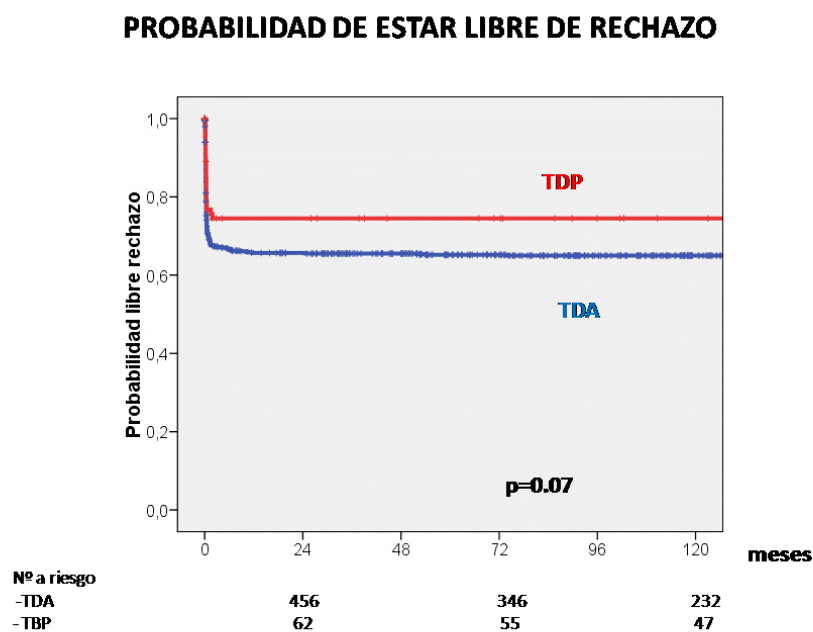


Figura 13 Probabilidad de estar libre de rechazo

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el rechazo vascular como puede apreciarse en la siguiente Figura 14.

PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE RECHAZO VASCULAR

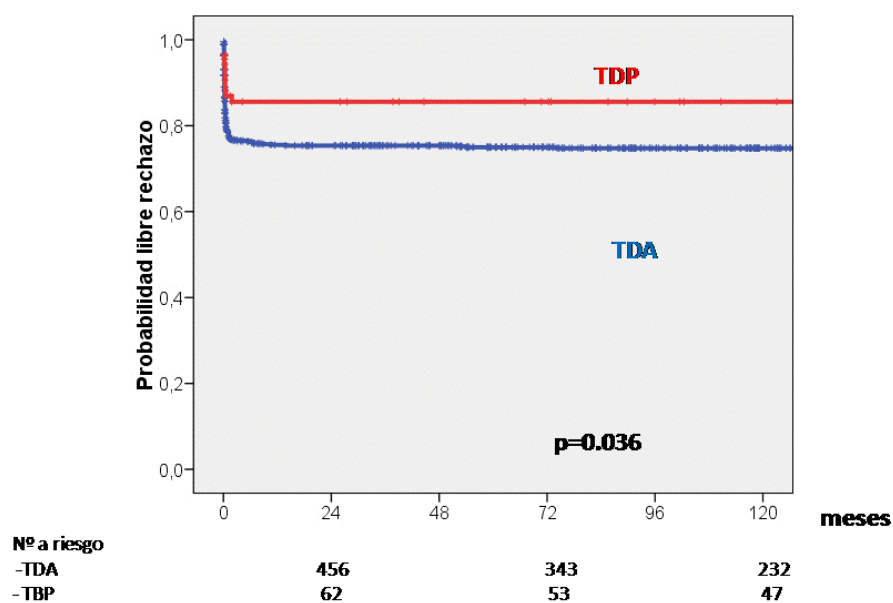


Figura 14 Probabilidad de estar libre de rechazo vascular

El análisis univariado para riesgo de rechazo vascular se muestra en la Tabla 8 y en la Tabla 9 (una para parámetros demográficos y otra para inmunológicos).

Tabla 8 Análisis univariable de rechazo agudo vascular y características demográficas

	<i>Rechazo agudo vascular N (%)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>P</i>
Edad receptor			0.008
< 40 años	65 (28.4%)	2.04 (1.29-3.22)	
40-59 años	87 (21.5%)	1.41 (0.92-2.17)	
≥ 60 años	36 (16.3%)	1	
Tipo de Trasplante			0.03
TDP	13 (13.5%)	1	
TDA	175 (23.1%)	1.92 (1.04-3.52)	
Sexo receptor			0.763
Hombre	118 (21.7%)	1	
Mujer	70 (22.6%)	1.05 (0.75-1.47)	
Sexo donante			0.072
Hombre	125 (24.2%)	1.37 (0.97-1.93)	
Mujer	62 (18.9%)		
Tiempo en diálisis			0.037
≤ 2 años	79 (18.9%)	1	
> 2 años	107 (24.8%)	1.42 (1.02-1.97)	
Edad de donante			0.104
TDP	13 (13.5%)	1	
TDA < 60 años	141 (23.1%)	1.92 (1.04-3.57)	
TDA ≥ 60 años	34 (23.0%)	1.90 (0.95-3.83)	
Tiempo de isquemia fría			0.225
≤ 18 horas	67 (19.9%)	1	
> 18 horas	121 (23.4%)	1.23 (0.88-1.72)	

Tabla 9 Análisis univariable de rechazo agudo vascular y características inmunológicas

	<i>Rechazo agudo vascularn (%)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>P</i>
Función renal retardada			<0.001
Si	66 (37.9%)	2.85 (1.98-4.11)	
No	117 (17.6%)	1	
Timoglobulina en inducción			0.046
Si	56 (18.2%)	1	
No	132 (24.1%)	1.43 (1.01-2.02)	
PRA máximo			0.038
0%	93 (19.5%)	1	
1-19%	37 (22.0%)	1.17 (0.76-1.80)	
≥ 20%	55 (28.5%)	1.65 (1.22-2.30)	
PRA actual			0.020
0%	134 (20.4%)	1	
1-19%	25 (23.4%)	1.19 (0.73-1.93)	
≥ 20%	25 (34.7%)	2.07 (1.23-3.49)	
Mismatch DR			0.805
0	41 (23.7%)	1.16 (0.72-1.86)	
1	98 (21.5%)	1.02 (0.69-1.51)	
2	46 (21.2%)	1	
Mismatch B			0.530
0	11 (25.6%)	1.15 (0.56-2.36)	
1	67 (20.1%)	0.84 (0.60-1.19)	
2	108 (23.0%)	1	

Mismatch A			0.507
0	11 (25.6%)	1.26 (0.75-2.11)	
1	76 (20.8%)	0.93 (0.65-1.31)	
2	85 (22.1%)	1	

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron edad del receptor, tipo de trasplante, sexo del donante, tiempo en diálisis, retraso en la función inicial del injerto (medida por necesidad de diálisis) y uso de anticuerpos policlonales, anticuerpos preformados presentes y máximos.

A continuación se muestran los análisis de la probabilidad de estar libre de rechazo para cada una de ellas.

Como puede verse en la Figura 15, los pacientes con retraso en la función inicial del injerto presentaron mayor posibilidad de desarrollar rechazo vascular que los que no la padecieron ($p < 0.001$)

PROBABILIDAD DE NO PRESENTAR RECHAZO VASCULAR ESTRATIFICADO POR LA PRESENCIA DE RETRASO FUNCIÓN INICIAL

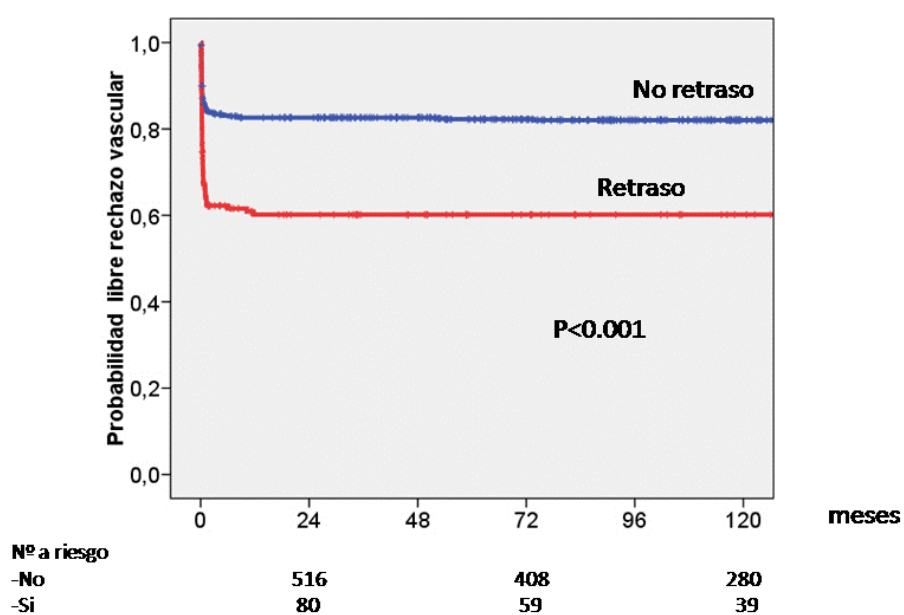


Figura 15 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por la presencia de retraso función inicial

De igual forma a mayor tasa de anticuerpos preformados, mayor probabilidad de rechazo vascular (Figura 16).

PROBABILIDAD DE NO PRESENTAR RECHAZO VASCULAR
ESTRATIFICADO POR ANTICUERPOS PREFORMADOS

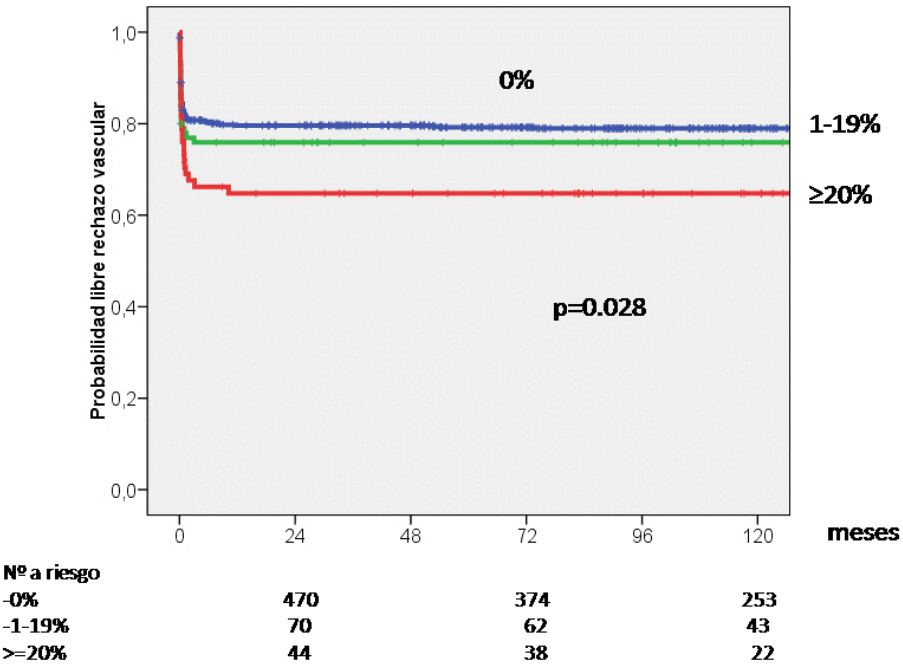


Figura 16 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por anticuerpos preformados

Igualmente el tratamiento de inducción consiguió una menor tasa de rechazo vascular ($p=0.046$) (Figura 17).

PROBABILIDAD DE NO PRESENTAR RECHAZO VASCULAR ESTRATIFICADO POR TRATAMIENTO CON TIMOGLOBULINA

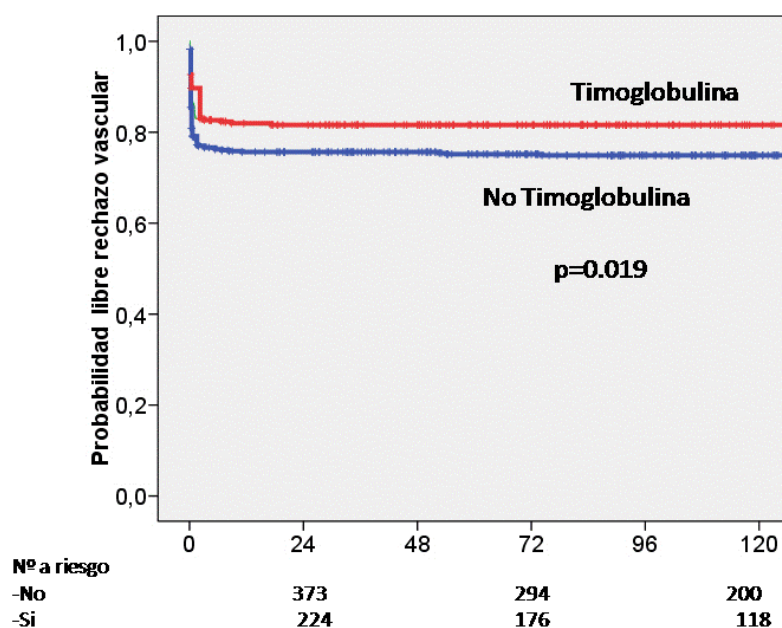


Figura 17 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por tratamiento con Timoglobulina

También se encontró significativo la edad del receptor para el desarrollo de rechazo como puede verse en la Figura 18.

PROBABILIDAD DE NO PRESENTAR RECHAZO VASCULAR ESTRATIFICADO POR EDAD DEL RECEPTOR

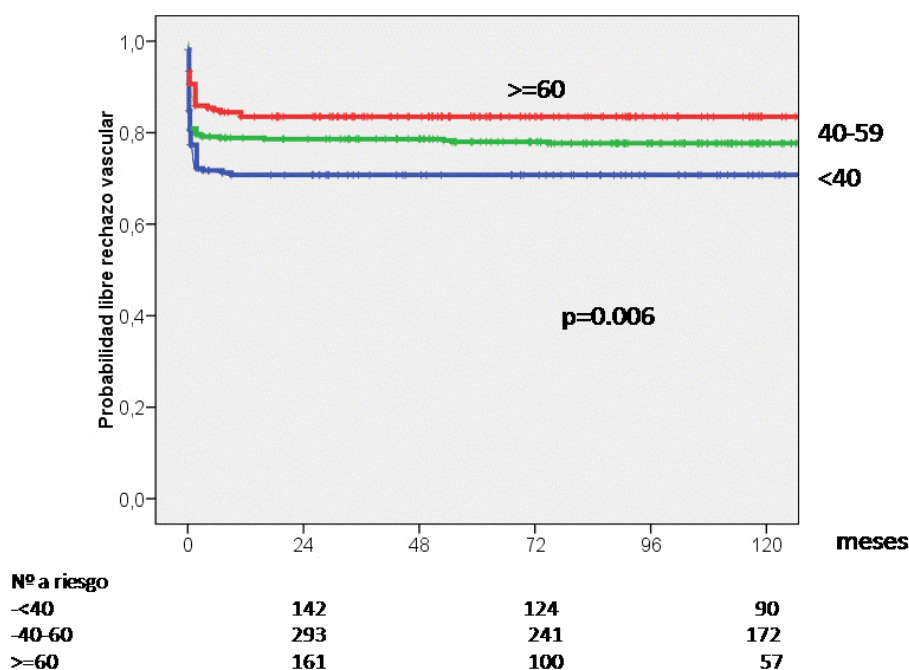


Figura 18 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por edad del receptor

El análisis multivariable mostró que las variables estadísticamente significativas eran presentar o no retraso en la función inicial del injerto, tipo de trasplante, tratamiento con policlonales, la edad del receptor y la presencia de anticuerpos preformados (Tabla 10).

De tal modo que el presentar retraso en la función inicial del injerto supuso un riesgo de 3 casi veces más de presentar rechazo (OR 2,95 IC95% 2,01-4,33). Los TDA presentaban un riesgo de casi dos veces más de rechazo vascular (OR 1.99 IC95% 1,02-3.74). Cuando no se empleo Timoglobulina el riesgo de rechazo fue 1,86 veces superior

(OR 1,86 IC95% 1,27-2,75). En cuanto a la edad del receptor, por cada año que se objetivo que tomando como referencia los pacientes de edad igual o superior a 60 años, aquellos cuya edad era inferior a 40 años presentaban 2.4 veces mayor riesgo de rechazo vascular (OR 2.41, IC95% 1.45-3.52) y los de edad comprendida entre 40-59 años de 1.62 veces más (Tabla 10).

Tabla 10 Modelo logístico para evaluar la asociación de variables a la incidencia de rechazo

Variable	Variable	OR (95%CI)	p value
DGF	NO	1	<0,001
	SI	2.95 (2.01-4.33))	
Tipo de donante	TDP	1	0,044
	TDA	1.99 (1.02-3.74)	
Uso de Tymoglobulina	SI	1	0,002
	NO	1.86 (1.27-2.75)	
Edad del receptor			0,002
≥ 60 años		1	
40-59 años		1.61 (1.03-2.54)	
< 40 años		2.41 (1.45-3.52)	
Anticuerpos presentes	0	1	0,013
	>20%	1.65 (1.11-2.46)	

Ajustado a sexo de donante y receptor, compatibilidad y tiempo en diálisis.

Un subapartado en el estudio del rechazo merece el análisis del abandono de medicación en ambas cohortes, el cual, no resulto significativo: un 4% para los TDA y un 1% para los TDP (p=0,318).

6. Necesidad de angioplastias y stent

El 16% de los bloques quirúrgicos preciso de realización de angioplastia y de estos 9 precisaron de colocación de stent. En 2 casos la estenosis de la arteria renal se produjo de forma bilateral (en los 2 injertos). No se objetivó disfunción renal posterior al procedimiento en ninguno de los casos. Se analizo la posible relación de EAR con el cirujano, la presencia de rechazo, la edad y el peso del donante. Únicamente se observó asociación con el peso del donante (Figura 19).

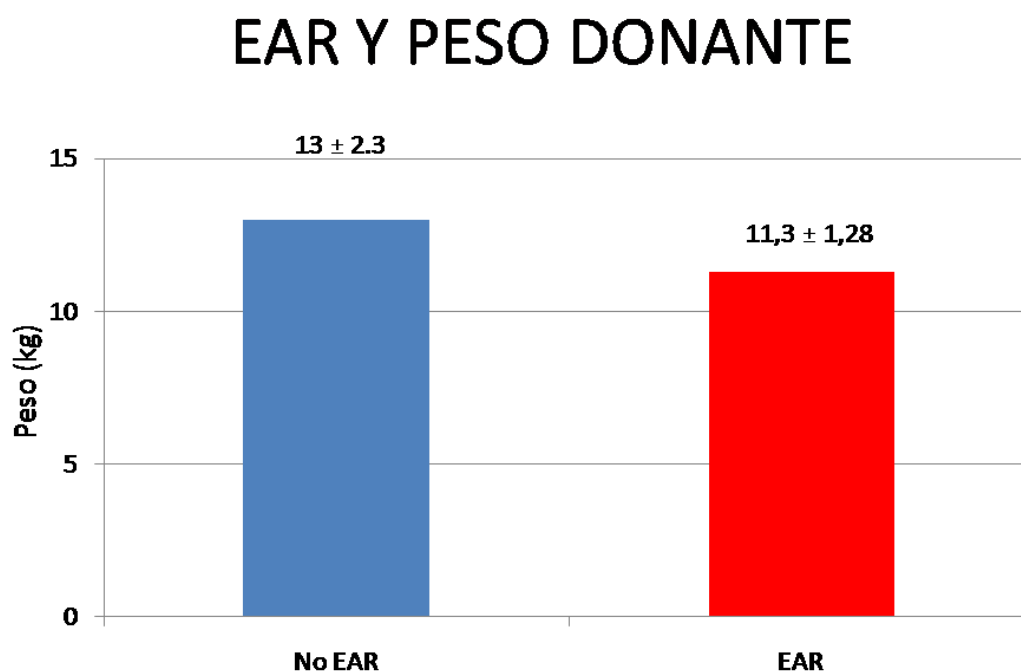


Figura 19 Relación EAR con peso del donante (P=0,045)

En el análisis de la edad del donante pese a no salir significativo si que se observó cierta tendencia (Tabla 11).

Tabla 11 Relación edad del donante y estenosis de arteria renal

EDAD DEL DONANTE	
NO EAR	22,3±9,5 meses
EAR	20,9±6,3 meses

(p=0,594)

7. Pérdidas del injerto

Las pérdidas del injerto por complicaciones quirúrgicas fueron más frecuentes en los TDP (15% vs 2,2 % en TDA; $p<0,001$) mientras que en los TDA fue por fibrosis intersticial y atrofia tubular (13% vs 2% $p<0,001$). En el 100% de los TDP la complicación quirúrgica fue trombosis vascular (Figura 20).

PERDIDAS POR TROMBOSIS QUIRÚRGICAS

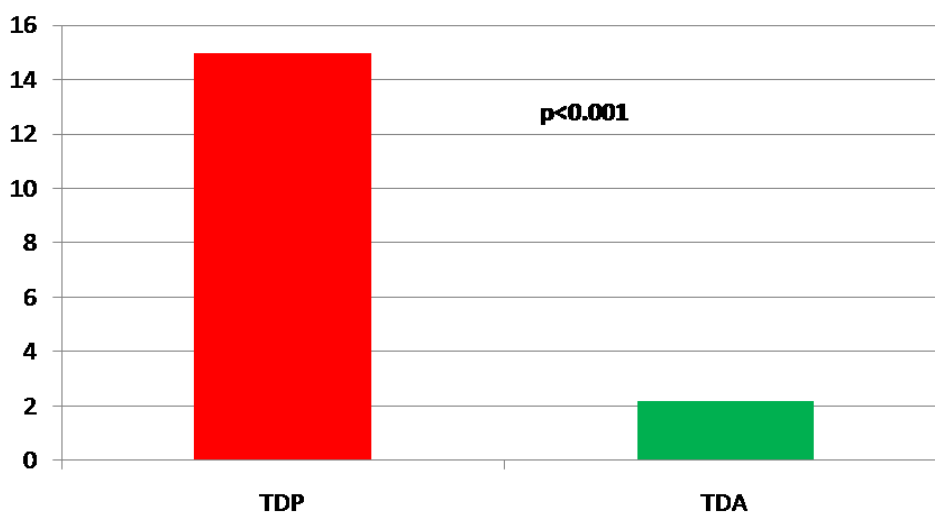


Figura 20 Pérdidas por trombosis quirúrgicas según tipo de trasplante

La primera trombosis ocurrió en el 5º trasplante en bloque realizado de esta serie. La mayoría de las trombosis se produjeron en los primeros 15 días posttrasplante (una se produjo al mes), y en todos los casos se procedió a la trasplantectomía urgente para intentar evitar en la medida de lo posible la posterior sensibilización del paciente que le pudiera perjudicar para un segundo trasplante.

En la Tabla 12 podemos observar un análisis más detallado de los 15 casos en los que se produjo la trombosis total del injerto.

Todas las piezas de trasplantectomía fueron derivadas para estudio Anatomopatológico y la histología de todas ellas confirmó la trombosis vascular y descarto la existencia de datos de rechazo.

Tabla 12 Serie de casos de trasplante en bloque perdidos por trombosis vasculares

	EDAD DEL DONANTE	CIRUJANO	TIEMPO	FECHA DEL TX
CASO 1	9 MESES	1	3 DIAS	6/3/1993
CASO 2	23 MESES	2	5 DIAS	12/7/1993
CASO 3 (2º TX)	34 MESES	3	12 DIAS	20/7/1994
CASO 4	17 MESES	2	2 DIAS	27/8/1994
CASO 5	14 MESES	3	7 DIAS	31/8/1994
CASO 6	11 MESES	1	7 DIAS	24/5/1998
CASO 7	30 MESES	3	0 DIAS	17/9/2000
CASO 8	26 MESES	3	3 DIAS	22/2/2001
CASO 9 (2º TX)	20 MESES	1	15 DIAS	24/9/2001
CASO 10	24 MESES	2	30 DIAS	18/10/2003
CASO 11	24 MESES	1	1 DIA	25/7/2004
CASO 12	10 MESES	1	0 DIAS	27/5/2005
CASO 13	18 MESES	2	10 DIAS	2/7/2005
CASO 14	24 MESES	3	4 DIAS	25/4/2007
CASO 15	15 MESES	3	0 DIAS	15/9/2007

Factores asociados con trombosis:

- Cirujano:

Se observó asociación significativa entre trombosis y cirujano ($p=0,045$) (Figura 21).

Se definió como Cirujano 1 y 2: a dos cirujanos expertos y con amplia experiencia en el campo del trasplante; y como Otros: al resto de cirujanos que conformaban el equipo quirúrgico que si bien presentaban sobrada experiencia en el campo de la cirugía su experiencia en el campo del trasplante era algo menor.

El Cirujano 1: tuvo 8,7% de trombosis

En Cirujano 2: un 13,9%

Y el resto: un 33%

No hubo diferencias estadísticamente significativas ni con la edad y peso del donante ni con la edad del receptor, ni con el empleo de heparina.

PERDIDAS POR TROMBOSIS QUIRÚRGICAS

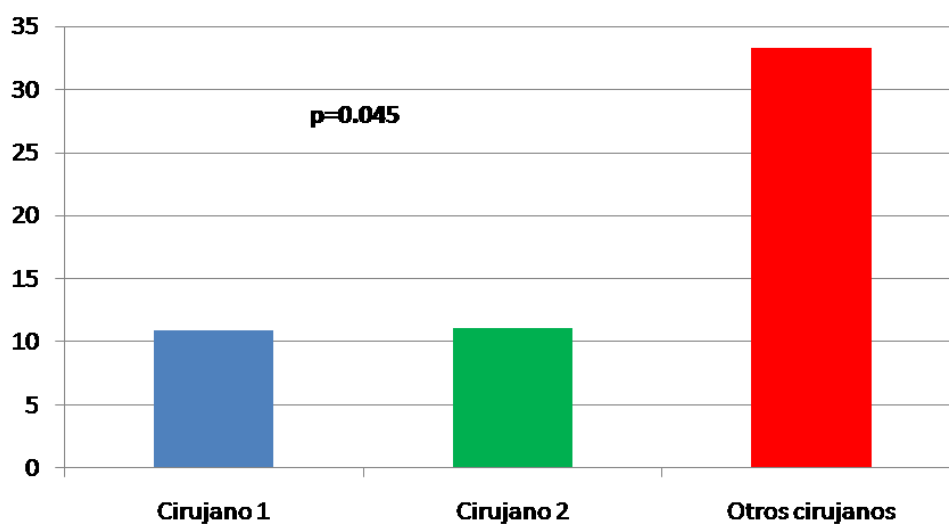


Figura 21 Pérdidas por trombosis quirúrgicas ajustadas por cirujano

- Edad del receptor:

Los que no presentaron trombosis tenían una media de edad de $47,2 \pm 12,9$ años. Los que presentaron trombosis tenían una media de edad de $43 \pm 15,5$ años. ($p=0,342$).

Al emplear como punto de corte la edad de 55 años para conocer si los receptores jóvenes presentaban menos trombosis, se obtuvieron los siguientes datos ($p=0,359$):

- <55 años: 17% de trombosis

- >55 años: 10% de trombosis

- Edad del donante:

· No trombosis: $22,6 \pm 9,2$ meses

· Trombosis: $19,3 \pm 7,6$ meses ($p = 0,197$)

Establecido el punto de corte en los 15 meses:

- <15 meses: presentaron trombosis un 18,8%

- >15 meses: presentaron trombosis el 13,4%

$p = 0,490$

Establecido el punto de corte en los 10 meses:

- <10 meses (= 5 casos): se presentó trombosis en el 40%

- >10 meses: trombosis en el 13,8%

$p = 0,0112$ (probablemente no se obtienen valores significativos por n pequeña)

Por este motivo se estableció como margen para el donante los 12 meses y se dejaron de usar los de menor edad.

- Peso del donante: ($p = 0,599$)

No trombosis: $12,7 \pm 2,2$ kg.

Trombosis: $12,2 \pm 2,3$ años

- Heparina:

Cuando se empleó heparina profiláctica el porcentaje de trombosis fue del 12,7% y cuando no se empleó (inicialmente en las etapas iniciales y en pocos casos), el porcentaje de trombosis fue del 18,9% ($p = 0,400$).

- Técnica de diálisis pretrasplante: la frecuencia de trombosis bilateral en los pacientes que procedían de diálisis peritoneal fue de un 31,3% con respecto a un 11,9% para los pacientes que procedían de hemodiálisis o prediálisis ($p = 0,047$).

En el análisis de regresión logística para las pérdidas del injerto las variables significativas fueron: presentar retraso en la función inicial del injerto, rechazo vascular, ser un trasplante de donante mayor o igual a 60 años y ser un retrasplante. De tal modo que, los trasplantes que presentaron retraso en la función inicial del injerto tuvieron 1,85 veces más de posibilidades de perder el injerto (OR 1,85 IC95% 1,37-2,48). Los trasplantes que presentaron rechazo vascular tuvieron 2 veces más de posibilidades de perder el injerto (OR 2,12 IC95% 1,59-2,82). En cuanto al tipo de trasplante, los trasplantados que recibieron el injerto de un donante mayor o igual a 60 años presentaron dos veces más de posibilidades de perder el injerto (OR 2,62 IC95% 1,42-4,83). Los retrasplantes tuvieron 1,6 veces más de posibilidades de perder el injerto (OR 1,65 IC95% 1,19-2,30) (Tabla 13).

Tabla 13 Análisis de regresión logística para las pérdidas del injerto

Variable	Variable	OR (95%CI)	p value
Retraso en la función inicial del injerto	NO	1	<0,001
	SI	1,85 (1,37-2,48)	
Rechazo vascular	SI	2,12 (1,59-2,82)	<0,001
	NO	1	
Tipo de trasplante	BLOQUE	1	<0,01
	< 60 AÑOS	1,39 (0,79-2,46)	0,258
	≥ 60 AÑOS	2,62 (1,42-4,83)	0,002
Retrasplante	NO	1	0,003
	SI	1,65 (1,19-2,30)	

Ajustado por edad y sexo del receptor, edad del donante, tratamiento inmunosupresor, compatibilidad y tasa de anticuerpos.

8. Trombosis de un único injerto

En 6 casos se produjo la trombosis de uno solo de los injertos:

- En 3 casos del injerto lateral
- Y en 3 casos del injerto medial

1º caso: ocurre al año del tx (por una estenosis que no se puede dilatar), el otro injerto sigue creciendo y se mantiene funcionando a los 10 años con una creatinina entorno a 1,5 mg/dl.

2º caso: Ocurre a las 3 semanas, el otro injerto continua creciendo, y a los 15 años permanecía funcionando con una creatinina de 0,5 mg/dl

3º caso: Ocurre en las primeras semanas del trasplante, el otro injerto continua aumentando progresivamente de tamaño y la creatinina a los 10 años es de 1,2 mg/dl.

4º caso: Ocurre en el primer mes postrasplante, el otro injerto continua aumentando de tamaño, a los 12 años el injerto sigue siendo funcionante.

5º caso: Detectada la trombosis al año del trasplante, el otro injerto continua creciendo y la creatinina a los 10 años del trasplante es de 1,4 mg/dl.

6º caso: La trombosis del injerto medial se produce en el inmediato postrasplante, el otro injerto continua aumentando de tamaño y a los 10 años el injerto permanece funcionante.

En resumen, en los 6 casos en los que se produjo la trombosis de uno solo de los injertos del bloque el otro injerto continuó aumentando su tamaño de forma progresiva y la función renal aportada por estos injertos en solitario fue al año de $54,8 \pm 11,8$ ml/min y a los 5 años de $76,4 \pm 17,7$ ml/min.

9. Aparición de linfocelos y/o complicaciones urológicas

El porcentaje de linfocelos fue del 7% lo que no difiere de forma significativa de la tasa de linfocelos descritos en el TDA.

En dos ocasiones los linfocelos provocaron cuadros de uropatía obstructiva.

En todos los casos los linfocelos fueron drenados quirúrgicamente de forma exitosa.

En cuanto al resto de posibles complicaciones urológicas:

- Un receptor presento un urinoma por fuga urinaria que requirió de 2 intervenciones para su correcta reparación.

- En dos receptores se realizo reimplantación del uréter de uno de los injertos: en uno por fibrosis del extremo distal del uréter del injerto medial y en otro por fistula urinaria.

- Otro receptor presentó un seroma en herida quirúrgica que fue drenado con éxito

Finalmente, considerando como complicaciones quirúrgicas las dos cirugías de reimplantación y el urinoma por fuga urinaria se produjeron un 3% de complicaciones urológicas.

10. Otros resultados

- Se produjo recidiva de la enfermedad de base en dos casos: una Glomerulonefritis IgA y una Glomerulonefritis focal y segmentaria (a los 3 años).

- En dos casos, se desarrollo en el injerto una Glomerulonefritis Membranosa de novo (constatada histologicamente).

- En un caso se produjo a los dos años del trasplante una Glomerulonefritis aguda endocapilar postinfecciosa.

- 1 injerto se perdió por Microangiopatía trombotica secundaria a fallo de preservación.

- La incidencia de tumores: al igual que en el grupo de los TDA fueron mayores los tumores hematologicos que el resto (5 receptores fueron diagnosticados de linfoma).

11. Infección por CMV

En cuanto a infección por CMV no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo aproximadamente entorno al 50% en ambos. El único caso de gravedad en los TBP fue el de un receptor que falleció a los 4 meses por sepsis inducida tras neumonía por Citomegalovirus.

12. Infección por Poliomavirus BK

4 pacientes presentaron viremia por BK (4%):

- 3 de ellos respondieron favorablemente al descenso de inmunosupresión
- El cuarto, fue diagnosticado de Nefropatía por BK mediante biopsia renal a los 2 meses del trasplante y no respondió a ningún tratamiento. Finalmente volvió a diálisis al 1,5 año del trasplante.

En cuanto a la incidencia en TDA de infección por BK ha sido de un 7,5 %.

13. Volumen de los injertos

El volumen de los injertos de los TDP aumento a lo largo de los 6 primeros años pasando el riñón lateral de 80,4 ($\pm 5,2$) cc de basal a 131,4 ($\pm 8,1$) cc a los 6 años, y el riñón medial de 78,1 ($\pm 4,6$) de basal a 128 ($\pm 8,5$) cc. ($p < 0,001$).

14. Supervivencia del injerto

La supervivencia del injerto al año y a los doce años fue en los bloques del 82% y del 78,7% y en las muertes cerebrales del 88,9% y del 69,2% respectivamente, no

habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.222$) (Figura 22).

SUPERVIVENCIA INJERTO

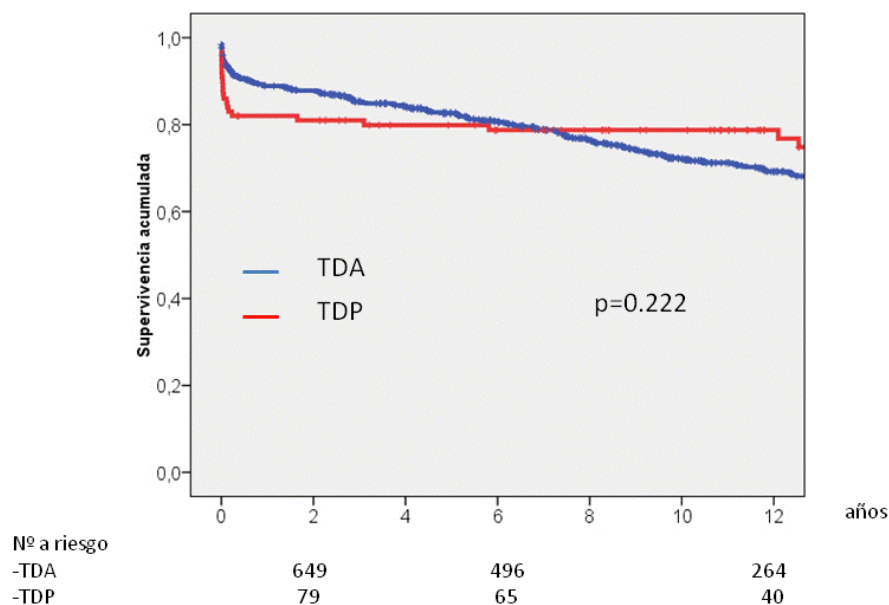


Figura 22 Supervivencia el injerto según tipo de trasplante

Los datos pormenorizados de supervivencia se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14 Datos de supervivencia según tipo de trasplante

% (ES)	2 años	6 años	12 años
TDA	87.8% (1.2)	80.6% (1.5)	69.2% (1.9)
TBP	81.0% (3.9)	78.7% (4.1)	78.7% (4.1)

Cuando se analizó la supervivencia de aquellos injertos que funcionaron al menos 3 meses se objetivó que era significativamente mejor para los bloques pediátricos, reflejando que a largo plazo hay una menor pérdida de los mismos (Figura 23).

SUPERVIVENCIA DEL INJERTO (A PARTIR DE 3^{ER} MES POST-TRASPLANTE)

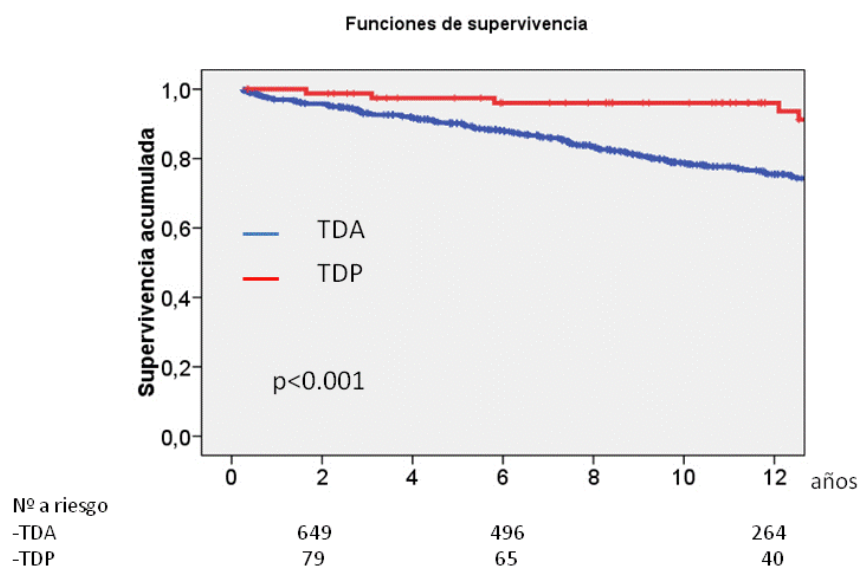


Figura 23 Supervivencia del injerto (a partir del tercer mes posttrasplante)

Los datos pormenorizados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15 Datos de supervivencia del injerto según tipo de trasplante

% (ES)	2 años	6 años	12 años
TDA	95.9 (0.8)	88.1 (1.3)	75.6 (1.9)
TDP	98.8 (1.2)	96.0 (2.3)	96.0 (2.3)

La menor supervivencia la obtenían aquellos trasplantes procedentes de donantes mayores de 60 años, como puede verse en la Figura 24. Sin embargo, seguía siendo mejor en los TDP si se comparaba con TDA menor de 40 años, probablemente reflejo de recibir una mayor masa nefronal.

SUPERVIVENCIA DEL INJERTO (A PARTIR DE 3^{ER} MES POST-TRASPLANTE)

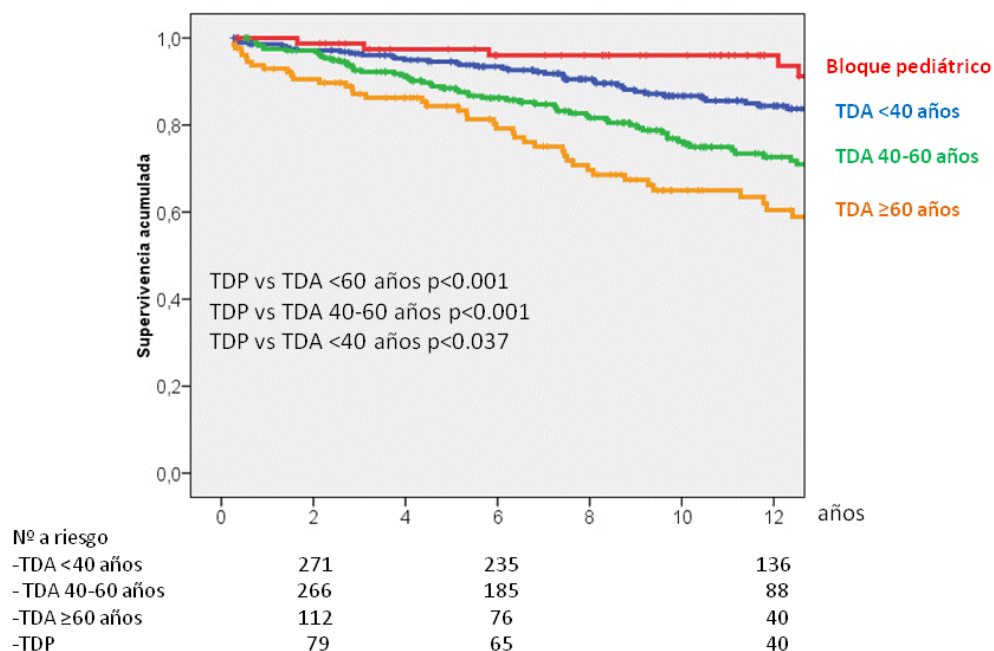


Figura 24 Supervivencia del injerto a partir del tercer mes posttrasplante ajustado a tipo de trasplante y edad

Los datos pormenorizados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16 Datos de supervivencia del injerto a partir del tercer mes posttrasplante ajustado a tipo de trasplante y edad

% (Error típico)	2 años	6 años	12 años
TDA < 40 años	97.2 (1.0)	93.4 (1.5)	84.4 (2.4)
TDA 40-60 años	97.1 (1.0)	86.2 (2.2)	72.7 (3.2)
TDA ≥ 60 años	90.5 (2.6)	79.2 (3.8)	60.5 (5.1)
TDP	98.8 (1.2)	96.0 (2.3)	96.0 (2.3)

Se realizaron dos análisis de regresión de Cox para estudiar las variables que podían influir en la pérdida del injerto. En el primero de ellos se incluyeron todas aquellas variables demográficas de donante y receptor, inmunológicas, presencia o no de retraso en la función inicial del injerto, tratamiento inmunosupresor y rechazos. En el segundo se incluyó la función renal al año (dividiendo a los enfermos por presentar aclaramiento de creatinina (mayor o menor e igual de 60 ml/min, que se correspondía con la mediana de nuestra distribución) y proteinuria (mayor o menor e igual de 300 mg/día, que se correspondía con el percentil 75 de nuestra distribución); estos valores se eligieron conforme a la distribución estadística y a la relevancia clínica.

El análisis univariado se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17 Analisis univariado

Variable	Supervivencia 10 años %(ES)	HR (IC95%)	p
Retraso función inicial			<0.001
Si	54.2 (4.1)	2.45 (1.91-3.26)	
No	79.1 (1.7)	1	
Anticuerpos presentes			0.001
0%	77.6 (2.1)	1	
1-19%	71.0 (3.7)	1.15 (0.80-1.65)	
≥ 20%	63.3 (3.7)	1.96 (1.38-2.80)	
Anticuerpos máximos			0.006
0%	76.3 (1.8)	1	
1-19%	66.8 (4.9)	1.31 (0.96-1.79)	0.088
≥ 20%	51.0 (6.2)	1.58 (1.19-2.11)	0.002
Tiempo de isquemia fría			
< 18 horas	73.1 (2.6)	1	
≥ 18 horas	72.6 (2.1)	1.05 (0.82-1.39)	
Compatibilidad			0.232
< 3	74.9 (1.8)	1	
≥ 3	68.4 (3.6)	1.19 (0.90-1.56)	
Uso de policlonales			0.271
Si	74.9 (1.8)	1	
No	68.4 (3.6)	1.18 (0.90-1.45)	
Trasplantes previos			0.004
Si	75.3 (1.7)	1.62 (1.19-2.21)	

No	59.2 (4.9)	1	
Edad Receptor			0.376
< 60 años	74.2 (1.8)	1	
≥ 60 años	88.3 (2.2)	1.14 (0.85-1.52)	
Rechazo			<0.001
Si	79.4 (1.8)	1.99 (1.55-2.55)	
No	62.7 (3.1)	1	
Rechazo vascular			<0.001
Si	78.3 (1.7)	2.38 (1.84-3.09)	
No	58.1 (3.9)	1	
Tiempo diálisis			0.046
< 2 años	78.3 (2.1)	1	
≥ 2 años	68.3 (2.4)	1.29 (1.00-1.64)	
Tipo de donante			<0.001
TDP	78.7 (4.1)	1	
TDA < 60 años	76.1 (1.9)	1.16 (0.73-1.71)	0.629
TDA ≥ 60 años	55.6 (4.7)	2.23 (1.40-3.55)	0.001
CCr 1 año			<0.001
< 60 ml/min	79.7 (2.6)	2.34 (1.63-3.37)	
≥ 60 ml/min	92.1 (1.6)	1	
Proteinuria 1 año			<0.001
≥ 300 mg/día	90.4 (1.5)	1	
> 300 mg/día	76.4 (3.4)	2.56 (1.79-3.66 (

El análisis multivariante mostró en el primer modelo las siguientes variables significativas, ajustadas por el resto (Tabla 18).

Tabla 18 Análisis multivariante

Variable	Variable	OR (95%CI)	p
Retraso en la función inicial del injerto	No	1	<0.001
	Si	1.84 (1.37-2.46)	
Rechazo vascular	Si	2.03 (1.53-2.70)	<0.001
	No	1	
Tipo de trasplante	TDP	1	<0.001
	TDA < 60 años	1.21 (0.72-2.03)	0.418
	TDA ≥ 60 años	2.34 (1.33-4.20)	0.003
Anticuerpos máximos	0%	1	0.003
	1-19%	1.34 (0.96-1.89)	0.087
	≥ 20%	1.68 (1.24-2.28)	0.001
Trasplante previo	Si	1.36 (0.95-1.96)	0.092
	No	1	

Cuando se incluyó la proteinuria y la función renal al año, el análisis multivariante fue el siguiente (Tabla 19):

Tabla 19 Análisis multivariante incluyendo proteinuria y función renal

Variable	Variable	OR (95%CI)	p
Trasplante previo	Si	1.98 (1.25-3.12)	0.003
	No	1	
Rechazo vascular	Si	1.65 (1.12-2.43)	0.012
	No	1	
Tipo de trasplante	TDP	1	0.013
	TDA < 60 años	2.41 (0.98-5.98)	0.052
	TDA ≥ 60 años	3.48 (1.32-9.18)	0.012
CCr 1 año	< 60 ml/min	1.79 (1.22-2.63)	<0.001
	≥ 60 ml/min	1	
Proteinuria 1 año	≤ 300 mg/día	1	<0.001
	> 300 mg/día	2.02 (1.39-2.52)	

15. Supervivencia del paciente

La supervivencia del paciente fue similar como puede objetivarse en la Figura 25.

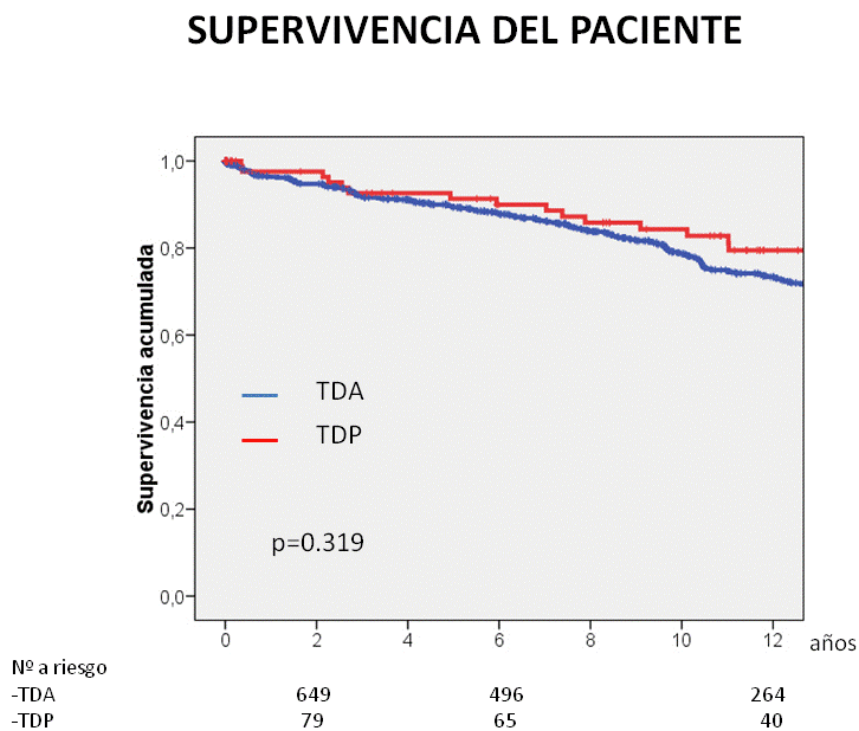


Figura 25 Supervivencia del paciente

Los datos pormenorizados se reflejan en la Tabla 20.

Tabla 20 Probabilidad acumulada de supervivencia del paciente

% (EE)	2 años	6 años	12 años
TDA	94.7 (0.8)	88.1 (1.3)	73.4 (2.0)
TDP	97.6 (1.7)	90.0 (3.4)	79.5 (4.8)

Las causas de muerte más frecuentes fueron de origen cardiovascular, sin existir diferencias entre ambos grupos como puede objetivarse en la siguiente Figura 26.

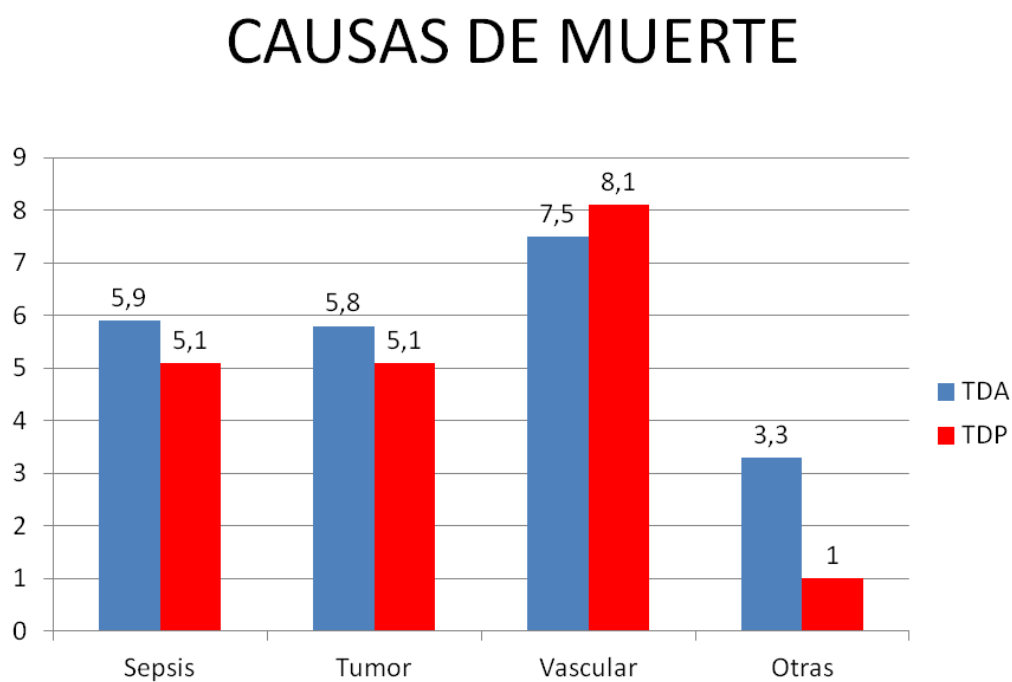


Figura 26 Causas de muerte

VII. DISCUSIÓN

El trasplante renal es considerado la mejor opción terapéutica para los pacientes con Insuficiencia renal crónica, comportando una mayor supervivencia y calidad de vida cuando se compara con la permanencia en diálisis o en lista de espera para trasplante (22).

La mortalidad de los pacientes en lista de espera de un riñón es alrededor del 6,3% por año en los Estados Unidos, alcanzando el 10% en pacientes diabéticos y/o ancianos. Por consiguiente, en 5 años, la mortalidad en pacientes no diabéticos en lista de espera excede el 30% (91).

Debido al incremento de pacientes que reciben tratamiento sustitutivo renal y a unos criterios menos restrictivos para la inclusión en lista de espera, hay en la actualidad una demanda creciente de pacientes que precisan un trasplante renal. Por este motivo se están llevando a cabo estrategias para aumentar el pool de donantes y así reducir el tiempo en lista de espera (77).

Entre las estrategias adoptadas para aumentar el pool de donantes esta el fomentar el empleo de la donación de vivo, y el empleo de riñones que fueron históricamente denominados como subóptimos como son: la asistolia (39) y los riñones procedentes de donantes en edades extremas tanto de edad avanzada como en edades pediátricas (menores de 4 años y/o 15 kg. de peso) (86) (58, 92, 93) (94)

En este sentido, Ojo et al. demostraron que la supervivencia de pacientes que reciben un trasplante de un riñón subóptimo fue superior que la de los pacientes que con las mismas características permanecían en diálisis (29).

En una revisión sistemática realizada en el 2012 por Lorente et al. mediante Pubmed de los artículos publicados en los últimos diez años que incluyan las palabras "trasplante renal en bloque", en bloc kidney transplantation o sus siglas EBKT. Concluyen que los resultados observados en las series actuales nos llevan a plantearnos el trasplante en bloque de donante pediátrico como una opción posible y viable para aumentar el número de donantes. Estos autores realizan una reflexión

importante, ya que hacen referencia a que no solo es significativo y evidente el hecho de que los donantes han disminuido y que existe una desproporción con la demanda actual, sino que va mas allá planteándose la calidad de los riñones donados. Relatan estos autores que si analizamos la «calidad» de los riñones donados podremos observar que, paralelamente a la disminución del número de donantes, se aprecia un aumento de la edad de los mismos. La introducción del uso obligatorio del casco para los conductores de motocicletas y las diversas campañas de tráfico han conseguido disminuir el número de muertes encefálicas en pacientes jóvenes, principales donantes en la década de los 90 (hasta el 40% según datos de la ONT), quedando relegado a un 15% en el 2006, siendo actualmente los donantes mayoritariamente pacientes de edad avanzada que fallecen debido a un accidente cerebrovascular (50-60% de donantes en 2006 según datos de la ONT). La búsqueda de nuevos donantes ha llevado a los equipos de trasplante a aceptar para trasplante renal donantes anteriormente rechazados, incluyéndose en lista de donantes potenciales los denominados donantes marginales o donantes con criterios expandidos. Todas estas maniobras para aumentar el número de donaciones renales, asociado al cambio en el tipo de donante actual, han permitido paliar parcialmente el aumento de las listas de espera detectado en los últimos años. Sin embargo, este aumento del número de trasplantes realizados se ha conseguido a expensas de trasplantar pacientes cada vez más mayores, quedando los pacientes jóvenes relegados a un segundo plano, con una oportunidad cada vez menor de recibir un injerto adecuado a su edad, siendo en ocasiones su única oportunidad la donación de vivo. De aquí que el objetivo de la revisión de estos autores fuera analizar la evidencia actual que nos permitiría aumentar el número de riñones destinados al receptor joven. (76)

El primer trasplante en bloque pediátrico a un niño con Síndrome de Eagle-Barret en 1969 (53) y a un adulto en 1972 (95). Prácticamente desde el inicio de su utilización, los riñones pediátricos fueron considerados injertos subóptimos desde su inicio debido a la elevada incidencia de complicaciones vasculares (46) (62), urológicas Hayes, (48) (62), inmunológicas como mayor incidencia de rechazo (61) (96) y de

retraso en la función inicial del injerto (61). Por todos estos motivos, se asocian inicialmente a una peor supervivencia de injerto y paciente.

Posteriormente han ido apareciendo aportaciones de distintos grupos con resultados controvertidos. Nosotros aportamos **en esta tesis doctoral la serie unicéntrica con mayor número de casos y con mayor seguimiento de todas las publicadas en la literatura médica**. En la Tabla 21 se resumen los artículos disponibles sobre este tipo de trasplante con el número de pacientes y el tiempo de seguimiento en cada uno de ellos.

Tabla 21 Principales series de trasplante de bloque pediátrico

AUTOR	N	SEGUIMIENTO	SUP. INJERTO	RECHAZO	FUNC. RENAL
Beltran et al. (2010)	14	12,5 meses	92%	0	1,02 mg/dl
Beasley et al. (2003)	16	3,7 años	94%	43%	95,1±24 µmol/L
Baquero et al. (2008)	41	2 años	94%	7%	Excelente
Genovés et al. (2013)	19	22 meses	89%	-----	0,9 mg/dl
Hiramoto et al. (2002)	57	7 años	68%	23%	3 años: 1±0,4 mg/dl
Nghiem et al. (1998)	78	43 meses	79%	7%	10 años: 0.8 mg/dl
Strey et al. (2002)	56	5 años	70%	ns	0,9±0,06 mg/dl
Merkel	53	-----	82%	3%	1,3 mg/dl
Bretan et al. (1997)	40	16,9 meses	71%	30%	0,9±0,4 mg/dl

Hobart et al. (1998)	33	37,8 meses	87%	36%	5 años: 1,1 mg/dl
Burrows et al. (1996)	18	-----	83%	5%	Excelente
Sureshkumar et al. (2006)	72	5,8±2 años	76,3%	36%	GFR 8 años: 61,6±25,2mil/min.
Sharma et al. (2011)	20	5 años	92%	10%	5 años: 1±0.6 mg/dl
El Sheik et al. (2003)	15	1 año	92%	-----	GFR: 76,6±7,5mil/min.
Sánchez-Fructuoso et al. (2003)	66	5 años	81,1%	19,3%	5 años: 0,91±0,04 mil/min.
Rajiv V. Dave et al. (2015)	56	5 años	124 MESES	7,1%	NO REFLEJADA

(42, 51, 66, 68-72, 77-79, 86, 88, 97-99)

En la Tabla 21 aparece reflejado el último reporte del trasplante de bloque pediátrico localizado en la literatura que data de Septiembre de 2015. En este estudio se realiza un análisis retrospectivo de los resultados de trasplante renal de donante pediátrico (menor de 18 años) realizados en el Reino Unido desde 1997 hasta el 2011. Todos los pacientes tienen un año mínimo como seguimiento. Se realiza una clasificación de los receptores en tres grupos:

- A (donantes<2 años): se realizaron 16 TDP y 1 con injerto único
- B (donante de 2-5 años): que resultaron en 40 TDP y 14 con injerto único
- C (donante entre 5 y 18 años): donde se realizan 790 trasplantes renales.

La decisión de el trasplante en bloque o simple fue del cirujano y según el peso (<15 kg: en bloque).

Sus resultados obtenidos en los grupos A y B (mayoritariamente bloques) son similares a los del grupo C, por lo que extrapolan que los bloques son comparables a los injertos simples.

En el análisis de sus resultados obtienen datos similares entre los grupos A y B en cuanto a función renal.

En cambio, se objetivaron mas perdidas precoces del injerto en los simples, fueron 3 perdidas por rechazo hiperagudo, trombosis vascular y causa desconocida respectivamente.

En los injertos en bloque se produjeron 7 perdidas: 2 por trombosis vascular, 4 por rechazo, 1 por recurrencia de enfermedad de base y 1 por muerte del receptor con injerto funcionante.

Estos autores defienden el empleo de los riñones pediátricos de receptores menores de 5 años en bloque no por la masa nefronal en sí, sino con la intención de minimizar las complicaciones vasculares y urológicas.

Finalmente, inciden en el hallazgo en las auditorías realizadas de muchos riñones pediátricos que son perdidos como donantes, no obstante animan con sus resultados y con los descritos en la literatura al incremento de este tipo de trasplantes.

Este grupo propone para mejorar:

- Centralizar este tipo de trasplante en centros especializados.
- Campañas de educación para coordinadores de trasplante para aumentar la búsqueda.

Tras la revisión de la literatura cabe destacar que no existe ninguna cohorte unicéntrica a nivel mundial que tenga el tamaño muestral de la serie analizada en este estudio (perteneciente a los TDP del Hospital Clínico San Carlos) ni con el tiempo de seguimiento que se ha realizado. Llama la atención que incluso el numero de TDP

realizado en todo el Reino Unido, como se ha descrito previamente, es inferior al descrito en este estudio (88).

A lo largo de esta discusión comentaremos nuestros resultados más destacables y los compararemos con lo publicado hasta ahora. Estos son:

1. Función renal excelente a largo plazo.
2. Menor incidencia de rechazo severo.
3. Comparable supervivencia a la de los injertos procedentes de donantes óptimos.
4. Alta tasa de complicaciones quirúrgicas; factores sobre los que podemos actuar (perfil del donante, cirujano, otros procedimientos).
5. Potencial de donación

Función renal excelente a largo plazo.

En nuestro estudio, hemos objetivado que los TDP presentan una mejor función renal a largo plazo cuando se comparan con la que presentan los receptores de un donante único de muerte cerebral, como podía verse en la Figura 9.

EVOLUCION DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA POST-TRASPLANTE

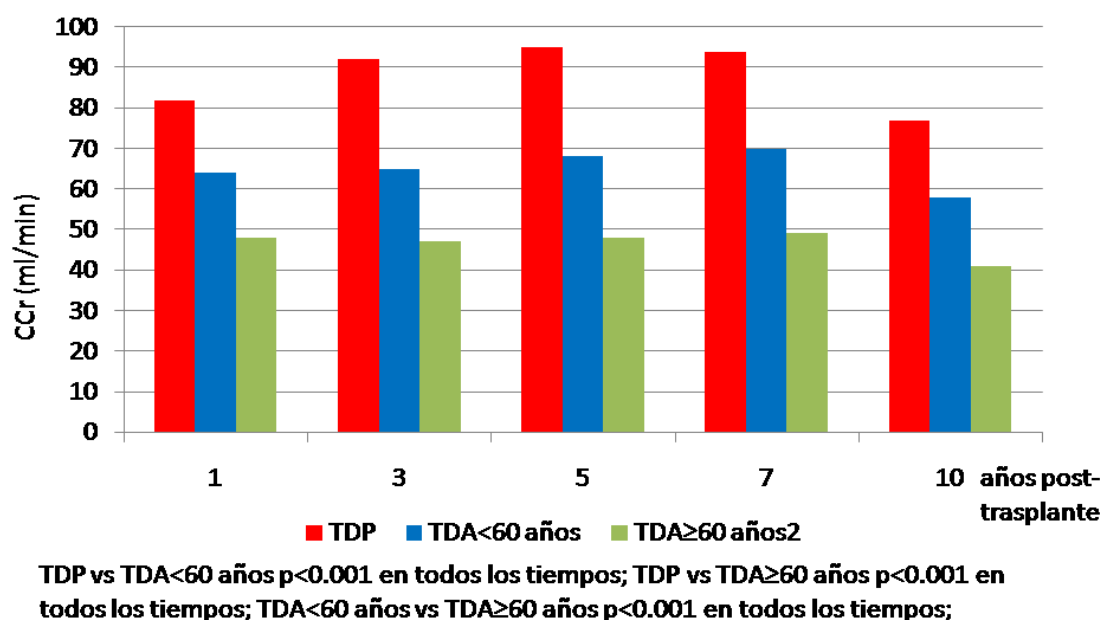


Figura 9 Evolución del aclaramiento de creatinina post-trasplante

Además, como describimos en la sección de resultados, la función renal en los receptores de TDP tendía a mejorar con el tiempo, mientras que en los TDA se quedaba estable. En efecto, cuando comparábamos la función renal a 1 año vs 5 años, objetivamos una mejoría significativa en 13 ml/min en los TDP ($p < 0.001$) sin ningún cambio en los TDA.

Estos mejores resultados en la función renal en los TDP pueden ser debidos fundamentalmente a los siguientes motivos:

- Trasplantar doble de masa nefronal
- Menor incidencia de rechazo agudo vascular
- No senescencia celular.

- Los riñones infantiles no han sido sometidos a injuria renal como puede ser hipertensión arterial, infecciones, diabetes y otros problemas que pueden aparecer en el donante adulto.

El riñón de un recién nacido tiene alrededor de un millón de nefronas , el mismo número que el del riñón de un adulto. En el periodo neonatal inmediato la tasa de filtración glomerular en situación basal es aproximadamente de 30 ml. Por minuto por 1,73 m² , que pasa a 60ml. Por minuto por 1,73 m² entre los 12 y 18 meses (30 ml/min por riñón). Por consiguiente, a pesar de que el numero de nefronas sea el mismo , cuanto menor es la edad del donante mayor es la desproporción entre la sobrecarga metabólica y la tasa funcional basal de esos riñones en el momento del trasplante en adultos. Cuando se trasplanta un único riñón de un donante menor de 2 años, este crecimiento hipertrófico acelerado es muy intenso, lo que puede originar por si mismo lesión por hiperfiltración con glomeruloesclerosis y progresión del daño renal. Esto explicaría los malos resultados obtenidos en la literatura por algunos grupos (45) (61) (100). En cambio, cuando estos riñones de donantes muy jóvenes se trasplantan en bloque , la situación funcional basal es similar o superior a cuando se trasplanta un solo riñón de donante adulto, pero con doble numero de nefronas, lo que puede explicar también la buena evolución de estos pacientes superada la fase inicial de pérdidas de injertos.

Durante el proceso de envejecimiento el peso y el volumen de los riñones junto con el numero de glomérulos disminuye un 30-50% y la proporción de glomérulos anormales o esclerosados incrementa (Linderman 1986, Sorenson 1977). El impacto de la edad del donante queda de manifiesto en un análisis del curso de 220 pares de injertos en el que se objetiva que la función y supervivencia del injerto es similar en los riñones procedentes de un mismo donante. A mayor edad mayor glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial y por tanto disminución de la función del injerto a largo plazo⁵⁰. Además, los donantes añosos que mueren de patología vascular suelen tener una historia previa de HTA que puede ser causa de nefroangiosclerosis, motivo

por el cual aún es menor la calidad injerto. De cualquier modo, parece que con la reducción del rechazo agudo y las mejoras en el manejo del trasplante, el impacto de la edad del donante (ED) se ha atenuado.

Estos malos resultados se adscriben a la existencia de una masa renal reducida que lleva a hipertensión glomerular, o como se postula más recientemente, a la senescencia acelerada. Mientras que la ED explica aproximadamente un 30% de la varianza en la supervivencia del injerto a partir del primer año otros factores como el tamaño o el sexo del donante que también son expresión de cantidad de masa nefronal trasplantada, contribuyen solo al 1-2% de la varianza. Esto ha hecho pensar que cambios intrínsecos en el riñón añoso (envejecimiento celular) contribuyan más a la supervivencia reducida que la masa nefronal *per se*. Por «senescencia» se entiende el proceso observado en células en cultivo por el cual tras un determinado número de pasos, éstas dejan de dividirse y muestran características diferentes de las células normales, como resistencia a los factores de crecimiento. Distintos estudios recientes han estudiado este proceso en la NCT, encontrándose mayor presencia de marcadores de senescencia celular como β -galactosidasa o mayor expresión de los genes inhibidores de la quinaasa ciclín-dependientes p16 y p27. Las células senescentes en el injerto no responden de manera normal a los estímulos lo cual puede llevar a una reparación anómala, mientras que continúan produciendo factores fibrogénicos, conduciendo a un aumento de la fibrosis intersticial.

El hecho de que estos injertos se encuentren libres de este procedimiento de senescencia celular pudiera también ser una pieza clave de su extraordinario funcionamiento. Si vamos más allá en esta teoría de la senescencia es posible que fuera beneficioso conocer el grado de senescencia de cada riñón ofertado (mediante biopsia) para trasplante, ya que en cierto modo equivaldría al kilometraje cuando nos compramos un coche usado. De este modo, probablemente los riñones añosos deberían ser implantados en receptores ancianos ya que los mecanismos inmunes y antiinflamatorios están atenuados en los receptores mayores. Probablemente también fuera necesario un ajuste secundario de inmunosupresión intentando emplear

aquellos fármacos menos nefrotóxicos. Con esta teoría incluso se ha llegado a proponer el implantar 2 riñones a un receptor pero esta solución dejaría sin trasplante a algunos pacientes, lo que dista mucho de los objetivos actuales en el trasplante (101).

Otra posible complicación descrita del trasplante de los riñones pediátricos es la proteinuria, la cual, ha sido atribuida a lesión renal por hiperfiltración debido a la disparidad de tamaño entre donante y receptor (102). Ratner et al. expresan en su artículo su preocupación en aquellos casos en que existe una gran disparidad entre la masa renal del donante y la masa del receptor, ya que se ha hipotetizado que esta discrepancia puede resultar en glomeruloesclerosis y secundariamente en lesión por hiperfiltración. (48) En la literatura han sido reportados casos de desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en riñones pediátricos que fueron trasplantados a adultos (45) (102). en cambio la mayoría de las series no obtienen estos resultados. Nghiem et al. Que analiza 78 TDP con uno de los seguimientos más importantes en la literatura de este trasplante (10 años) no observo al igual q en esta serie mayor incidencia de proteinuria. (70)

En nuestro estudio, no hemos encontrado mayor proteinuria, debido probablemente al aumento de masa nefronal aportado por el bloque (86). Esto unido a la excelente función renal que hemos objetivado en los TDP hace deducir que no se ha producido **lesión por hiperfiltración**, posiblemente gracias a la excelente reserva funcional proporcionada por una masa renal suficiente que además aumenta progresivamente de tamaño en poco tiempo.

En este estudio de Maraños et al. (perteneciente al HCSC) se analiza la reserva glomerular de los receptores en bloque pediátrico y se compara con la de receptores de donante adulto de muerte cerebral. En este estudio se objetiva un incremento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular en respuesta a la infusión intravenosa de aminoácidos en el grupo de TDP en contraste con el grupo de receptores de TDA. Finalmente según sus resultados obtenidos los pacientes receptores de trasplante en

bloque tienen una reserva funcional mayor que los receptores de riñón de donante de muerte cerebral y muestran por tanto un menor riesgo de desarrollar lesiones por hiperfiltración (81).

Ya ha sido descrito por varios autores el potencial crecimiento de estos riñones habiéndose publicado en varias ocasiones diferencias estadísticamente significativas en el diámetro renal mayor medido a las dos semanas por ultrasonidos y el primer año posttrasplante llegando casi a duplicar en este periodo, y alcanzando el tamaño adulto aproximadamente a los 18 meses (86) (67) (91) (80) (103). Pedro Chacón et al. describen en sus series ecográficas de los riñones un incremento del tamaño hasta en un 55% de su dimensión original al tercer mes posttrasplante. También Sharma et al. Describen el crecimiento de los injertos del bloque de forma progresiva al doble, triple y cuádruple de tamaño a los 1, 3, y 6 meses respectivamente después del trasplante.

Menor incidencia de rechazo severo.

En nuestro estudio hemos objetivado una menor incidencia de rechazo en los TDP cuando se comparaba frente a los TDA (33.9% vs 24%). Esta menor incidencia se debe fundamentalmente a una disminución en el rechazo más severo, esto es el rechazo vascular (23.1% en TDA vs 13.5% en TDP) pese a que el riesgo inmunológico y el tratamiento inmunosupresor fue similar en ambos grupos.

En el análisis multivariante para rechazo vascular aparecieron una serie de factores conocidos como propiciadores del mismo como son la edad del receptor (a menor edad mayor capacidad de respuesta inmunológica), la presencia de retraso en la función inicial del injerto, el no usar inmunosupresión potente (como son los anticuerpos policlonales) y la sensibilización previa del receptor. Además, se objetivó que recibir un injerto único de un donante adulto comportaba un riesgo de casi dos veces más de presentar rechazo vascular (OR 1.99 IC95% 1.02-2.75).

Diferentes estudios en trasplante renal de donante adulto, incluido el nuestro, hablan del retraso en la función inicial como un factor favorecedor de rechazo (). Un aspecto positivo, es que los TDP presentan menor porcentaje de retraso en la función inicial del injerto, como hemos objetivado en nuestro análisis. Esto ya había sido descrito en otras series (86) (104). De hecho, Bhayana et al. en su análisis de datos obtenidos de United Network of Organ Sharing /Star mostró una menor incidencia de retraso en la función inicial del injerto en los TDP respecto a los trasplantes en solitario de riñones pediátricos y respecto a los donantes estándar y con criterios expandidos. (105). Los motivos no están claros, quizá estas células más jóvenes tengan una mayor resistencia fisiológica a la necrosis tubular aguda. Esta menor incidencia en retraso en la función inicial podría explicar en parte la disminución de la tasa de rechazo, pero pensamos que no suficientemente. Como confirma el análisis multivariante, recibir un TDP y el retraso en la función inicial son factores independientes de riesgo de rechazo.

Hay algún artículo en la literatura que reporta una incidencia aumentada de rechazo agudo con el uso de los bloques pediátricos (106) aunque esto no ha sido confirmado por otros autores (83). De hecho, en sus inicios el rechazo ha sido citado como una de las principales causas de pérdida de los riñones pediátricos (44) (96) (103). Debido a esto algunos autores como Ratner et al. emplean terapia inmunosupresora agresiva en el inmediato posttrasplante ya que entienden que los riñones pediátricos no deben tolerar episodios de rechazo también como los riñones adultos. (48)

Sin embargo, de acuerdo a nuestros datos y a lo publicado podemos concluir que *el riesgo de rechazo no solo no es mayor en los TDP sino que es menor en los TDP. Una posible explicación es que una mayor masa trasplantada se asocie con una menor respuesta aloinmune* (83). Así por ejemplo, en el trasplante hepático, la incidencia de rechazo es menor y se ha sugerido que la mayor masa trasplantada (hígado frente a riñón único) puede contribuir a las propiedades tolerogénicas de esos injertos (107). De hecho, en animales experimentales, una mayor masa hepática se correlaciona con

mejor estabilidad para bloquear la respuesta inmune, confiriendo una ventaja inmunológica a estos injertos (108).

Distintos trabajos experimentales apuntan a que una reducción en la masa renal trasplantada podía estimular mecanismos de rechazo (106). Esto nos llevo hace unos años a contrastar en el campo clínico si la masa renal jugaba algún papel en la tolerancia inmunológica. Para ello se compararon trasplantes con una masa nefronal cercana a lo normal (TDP) frente a TDA mas jóvenes y TDA mas añosos en el que valorábamos la masa renal de acuerdo al porcentaje de glomérulos esclerosados en la biopsia del donante, demostrando claramente que a menor masa nefronal , mayor incidencia de rechazo y de pérdidas del injerto por rechazo agudo y nefropatía crónica del injerto.

Uno de los estudios experimentales más llamativo fue el realizado por Azuma et al que mostro en su estudio con ratas que los patrones de expresión de moléculas de superficie, infiltrado celular y la expresión de Células T y productos asociados a macrófagos fueron marcadamente modulados por cambios en la masa renal. Los cambios ocurrían de forma acelerada en riñones con masa renal reducida y fueron marcadamente retrasados o mantenidos en riñones con mayor masa renal. La expresión de moléculas de adhesión intercelulares (ICAM 1), de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, VLA-4, TNF- α , TGF β , PDGF y endotelinas comenzó a ser visible a los 15 días en animales trasplantados con masa renal reducida. También observan estos autores un temprano y mayor aumento de IL-6, IL-12, IL-10, TNF- α , RANTES y MCP-1. Aunque falta por conocer cuál es la expresión de estos productos en momentos más tempranos del trasplante se podría especular que la mayor incidencia de rechazo en los riñones de donantes más añosos podría estar en relación con que la reducción en la masa nefronal trasplantada induzca una estimulación aloantigénica temprana. Una masa nefronal reducida puede también

llevar al desarrollo de rechazo crónico por mecanismos no inmunológicos y probablemente también inmunológicos.

Hasta hace pocos años no se había especulado sobre la posibilidad de que la masa nefronal ejerciera un efecto sobre la tolerancia inmunológica. Shapiro et al. encontraron mejores resultados con una mayor supervivencia a los tres años de los TDP frente a donantes mayores y menor incidencia de rechazo diciendo que era difícil de explicar este acontecimiento. Bretan et al. en un seguimiento de 40 TDP sin grupo control informan de un 30% de rechazo (constatado por biopsia) pero ningún enfermo perdió el injerto por rechazo agudo o crónico (72). Ratner et al. tampoco objetiva rechazo crónico (48). Hobart et al. Tampoco encontraron diferencias en la incidencia de rechazo agudo o crónico cuando compararon 33 TDP con TDA (97). Tim Ruff et al. (104) tampoco describe ningún episodio de rechazo. Otros autores si encuentran perdidas por rechazo agudo o crónico en los TDP (62) (97) con una incidencia mayor de retraso en la función inicial del injerto en algunos casos. (62) Al revisar la literatura médica, distintos estudios hablan también de una mayor incidencia de rechazo en los pacientes trasplantados de donantes con masa renal reducida. Modlin et al. Compara los resultados a largo plazo de trasplantes simples de riñones pediátricos con un grupo de TDA, y describe mayor retraso en la función inicial del injerto y de fallo del injerto, mayor incidencia de proteinuria y rechazo en donantes menores de 2 años, concluyendo estos autores que estos riñones no aportan una adecuada masa renal (61). Resultados similares son reportados por Gourlay y Smith. (44) (96)

Nosotros pensamos, teniendo en cuenta que aportamos el mayor número de casos y de seguimiento, que es posible que la masa nefronal influya en la respuesta aloinmune.

Otro aspecto curioso en este sentido en nuestro estudio es la baja incidencia de pérdidas de injertos por rechazos crónico, lo cual puede estar en concordancia con el aspecto anterior.

Comparable supervivencia a la de los injertos procedentes de donantes óptimos.

En la literatura hay resultados controvertidos con respecto al empleo de los trasplantes en bloque pediátrico. Algunos autores consideran que este tipo de trasplante no debería ser realizado debido a la alta incidencia de complicaciones vasculares y urológicas que asocia, dejando una pobre supervivencia de injerto y paciente (46) (44, 45).

Sin embargo, cada vez surgen más grupos que consideran que estos injertos son óptimos para ser implantados en bloque en receptores adultos (91) (19). Estos grupos obtienen unos resultados excelentes con estos trasplantes en bloque, totalmente superponibles y en ocasiones, incluso mejores que los procedentes de donantes adultos estándar.

El problema en este campo es que la literatura actual es muy contradictoria y los estudios presentan una gran disparidad de criterios (en cuanto a edad del donante, peso del donante...), lo que hace difícil el poder asentar unas guías claras que indiquen donde se encuentra el límite en el que un riñón puede ser óptimo para ser trasplantado como único.

Hay varias controversias en la literatura en este aspecto, hay autores que postulan utilizar los donantes pediátricos en solitario en lugar de en bloque (109) (110, 111). Son trabajos con escaso número de pacientes y poco seguimiento. En contraposición, hay otros que muestran malos resultados cuando se trasplanta en adultos un solo riñón procedente de un donante pediátrico de baja edad (61) (45).

La disparidad en los resultados se debe en gran parte a, como comentamos anteriormente, a las diferencias en criterios para admitir los donantes (edad y peso), técnica quirúrgica, y, desde luego, el escaso número de pacientes evaluados. Es lógico pensar que utilizar injertos pediátricos de forma separada (sin bloque) y de baja edad debe asociarse a una peor supervivencia del injerto secundaria a la disminución de la

masa nefronal, mecanismos inmunológico, complicaciones quirúrgicas, etc. (43, 47, 96, 112) (62) (102, 113). A este respecto el empleo de los bloques pediátricos en donantes de menos de 2 años de edad ha demostrado aportar una suficiente masa nefronal para evitar la lesión por hiperfiltración asociada al uso de riñones pediátricos en solitario (97) (61).

Sin embargo, cuando este tipo de trasplantes son utilizados en bloque los resultados son buenos (86), incluso comparándolos con los llamados donantes ideales (58) o con los donantes vivos (79).

A la hora de admitir un donante de este tipo, son aspectos importantes a considerar la edad y peso del receptor así como tamaño del los riñones.

Edad del donante

Los peores resultados, en general, son obtenidos con el empleo de donantes menores de 12 meses debido a una alta tasa de complicaciones quirúrgicas (71) (42). En nuestra experiencia este tipo de donantes no son admisibles debido a la alta incidencia de trombosis que generaron en los inicios del estudio. En nuestro trabajo, la edad del donante no resulto ser un factor predictivo de pérdida del injerto por trombosis vascular probablemente por el bajo número de injertos de esta edad en el estudio.

En el referente, a la edad optima a partir de la cual los riñones deben ser implantados en bloque existe mucha controversia en la literatura. Claramente existe una asociación entre edad del donante y complicaciones quirúrgicas. Hay autores que aconsejan que por debajo de los 2 años de edad del donante se realice siempre extracción y colocación en bloque, otro ponen el límite en 3 años de edad. (114) (46)

Bernardino Miñana et al en contra de lo propuesto en esta serie considera útil que los donantes mayores de 12 meses sean trasplantados individualmente para un

aprovechamiento más eficiente de las donaciones, pese a tener conciencia de que los menores de 3 años tienden a presentar una mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas. (63)

Peso del donante

Sureshkumar et al. usando en su estudio datos del Organ Procurement and Transplant Network de los EEUU. desde 1987 hasta 2007, aconsejan la separación del bloque para trasplantar un riñón único en cada adulto en aquellos donantes con un peso mayor de 10 kg. ya que en sus análisis estos injertos presentaron unos aceptables resultados. y así se contribuía mayormente al descenso de la lista de espera. (59). Otros autores ponen el límite en 15 kg. (65), otros en 20 kg. (72)

En nuestra serie inicialmente fueron aceptados donantes con un peso menor de 10 kg. , pero tras los malos resultados obtenidos , se implanto el límite en 10 kg.

En general, la mayoría de autores recomiendan implantar en bloque cuando la edad del donante es menor a 3 años , el peso es menor a 15 kg, y cuando el riñón mide menos de 6 cm. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio que concluye que se podría disminuir el peso límite a 10 kg, pudiendo realizar 2 trasplantes simples en los donantes de mayor edad o peso, aumentando así el número de trasplantes, sin disminuir la «calidad» del trasplante realizado.

Hay dos artículos publicados por Satterthwaite et al. en 1997 (62) , y más recientemente por Bresnahan et al. en 2001 (64) , comparan los trasplantes de donante pediátrico implantados como injerto simple versus en bloque, y demuestran que la edad y el peso del donante influyen en el número de complicaciones posquirúrgicas (trombosis vascular principalmente) y en la posterior evolución y supervivencia del injerto, siendo peor cuanto más joven sea el donante y siendo más acusada esta tendencia en donantes menores de 5 años. Esta tendencia se ve únicamente alterada cuando los injertos se implantan en bloque, consiguiendo una

menor incidencia de rechazo y una mayor sobrevida del injerto. El límite a partir del cual un donante puede ser candidato a 2 injertos simples o a un trasplante en bloque se ha establecido en función de estos estudios.

Supervivencia del injerto

Nuestros resultados demuestran que la supervivencia del injerto en los TDP es similar a la de los TDA. El principal problema que tienen este tipo de trasplantes es la alta tasa de complicaciones quirúrgicas, pero si se superan estas ofrecen una supervivencia superior a los TDA, incluso mejor que la del donante menor de 40 años, que sería el donante cadáver ideal, como se ve en la Figura 24.

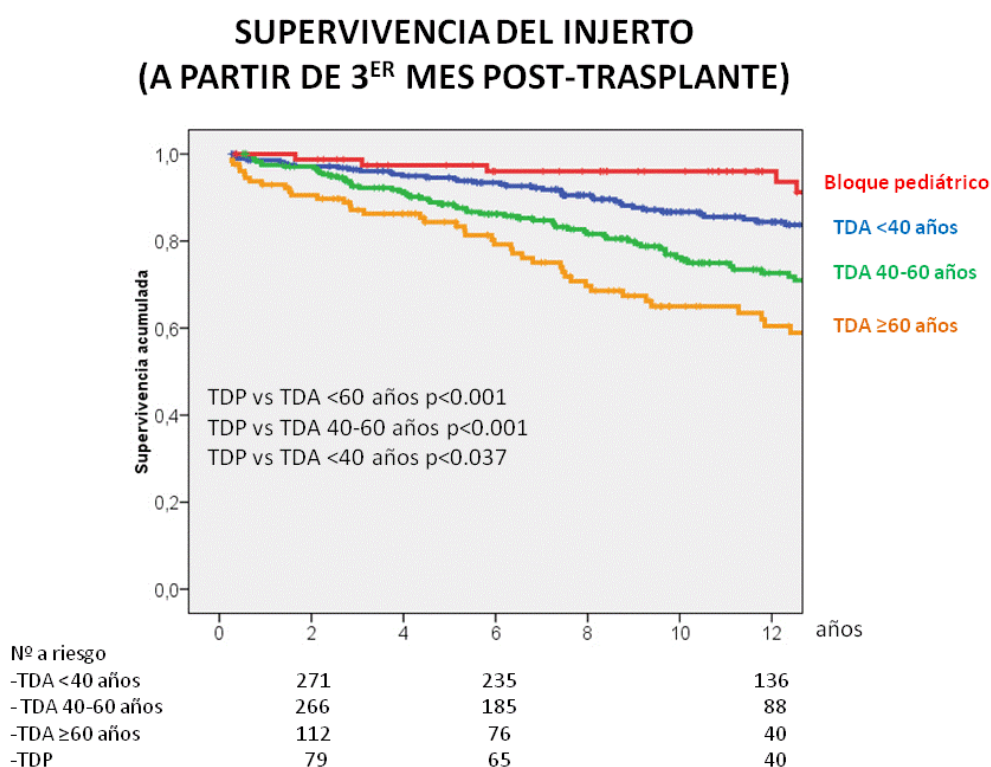


Figura 24 Supervivencia del injerto a partir del tercer mes posttrasplante ajustado a tipo de trasplante y edad

Incluso asumiendo las pérdidas por complicaciones vasculares, en nuestro estudio se puede observar como en el grupo de TDA hay un descenso de la supervivencia del injerto progresivo a lo largo del tiempo , mientras que en el grupo de TDP se mantiene constante pasado el primer trimestre , que fue el periodo en el que se perdieron la mayoría de los injertos por trombosis. Este hecho, unido a que la función renal era mejor, puede ser explicado de acuerdo con la teoría de Brenner, porque con el trasplante de los riñones pediátricos , se proporciona mayor masa nefronal que con el trasplante de un solo riñón de donante adulto. Una de las consecuencias de la hipótesis de Brenner sería que muchas pérdidas tardías en trasplante serían secundarias a hiperfiltración (115). La pérdida de injertos por fibrosis y atrofia tubulointersticial es un proceso multifactorial en el que intervienen procesos de pérdida de masa nefronal secundarios no solo a injuria aloinmune (116) (117). Se hipotetiza que un injerto renal de tamaño inadecuado para el receptor puede producir pérdida a largo plazo de origen no inmunológico en relación con daño secundario a hiperfiltración en trasplante (113) (118). La hiperfiltración asociada con hipertensión glomerular, hiperperfusión e hipertrofia (113) (119) puede causar daño a las célula endotelial, expresión de moléculas de adhesión por parte de ella y producción mesangial de citoquinas (120) (121). Estos eventos promueven adherencia de células mononucleares y secundariamente infiltración linfocitaria (122) (123).

El papel de la hiperfiltración en la disfunción crónica del injerto ha sido puesta de manifiesto tanto en estudios experimentales como clínicos. La importancia de la masa nefronal trasplantada en desarrollo de lesiones por hiperfiltración , ha sido constatada por Mackenzie et al (124) en el modelo experimental de trasplante de ratas Fisher a Lewis. Los animales con nefrectomía bilateral que recibían un solo riñón , desarrollaban proteinuria , glomeruloesclerosis e infiltración celular, mientras que los animales con dos riñones trasplantados no presentaban estos cambios, al igual que ocurría con un riñón nativo y otro trasplantado. Esto mismo ocurre cuando en ratas con una reducción congénita en el numero de nefronas y en humanos con retraso en el crecimiento intrauterino y oligomeganefronia (tipo de hipoplasia renal congénita) o

con agenesia renal unilateral (125). Estudios clínico han demostrado que los trasplantes de un solo riñón de donante aioso, en los cuales, la masa nefronal está reducida por las lesiones de glomeruloesclerosis asociada a la edad, la supervivencia el injerto era peor cuando se compara con los trasplantes de donantes adultos de menor edad (40). En el trasplante de un único riñón, a la menor masa nefronal, especialmente si se trata de un donante aioso se añaden los datos producidos por la isquemia-reperfusión, los posibles rechazos agudos, la hipertensión que con frecuencia se asocia al trasplante renal, la toxicidad añadida por algunos inmunosupresores, la posible existencia de rechazo crónico y otros factores, que pueden disminuir el número de nefronas funcionantes e incrementar el riesgo de hiperfiltración (126). También la desproporción masa corporal/masa nefronal trasplantada es otro factor predisponente en estos pacientes (113).

Otro aspecto interesante en cuanto a la supervivencia del injerto en nuestro estudio son los datos que nos ha proporcionado el análisis multivariante de Cox. En el primer modelo (sin incluir función renal ni proteinuria al año e incluyendo todas las pérdidas por trombosis) ya se muestra que la supervivencia es mejor en los TDP que en los TDA, sobre todo a expensas del $TDA \geq 60$ años (HR de pérdida para $TDA \geq 60$ años vs TDP 2.34 IC 95% 1.33-4.20) y cuanto menos comparable a la del $TDA < 60$ años HR de pérdida para $TDA \geq 60$ años vs TDP 1.21 IC95% 0.72-2.03). Pero cuando se introducen variables como aclaramiento de creatinina y proteinuria al año, la ventaja de recibir un TDP es evidente con un riesgo de pérdida del injerto de 2.4 veces más en el $TDA < 60$ años y de 3.5 en el $TDA \geq 60$ años, ajustando por el resto de variables que pueden influir en la supervivencia del injerto.

Comparación de los TDP con los trasplantes de donante vivo

Autores como Sharma et al. y Sureshkumar et al. (78) (79) intentan dar un paso más en la literatura del TDP con un acierto total a la luz de nuestro resultados. Ambos autores realizan sendos estudios comparando los TDP con los trasplantes de donante

vivo (TDV), que suponen en la actualidad el paradigma del trasplante renal. Según ambos autores una vez confirmada la superioridad de los TDP con respecto a los TDA en cuanto a función renal y supervivencia del injerto, el siguiente paso sería comparar los TDP con los TDV.

Sureshkumar et al. (el primero en realizar esta comparativa) compara 72 TDP con 75 TDV y en sus resultados relata a los 8 años de seguimiento una mejor función renal (expresada por aclaramiento de creatinina) en los TDP con respecto a los TDV. Como era de esperar dadas las características del trasplante de vivo los receptores de TDP presentaron un mayor tiempo de isquemia fría y consecuentemente una mayor incidencia de retraso en la función inicial del injerto. Como es lógico también los receptores de TDP presentaban un mayor tiempo en diálisis pretrasplante (79).

Sharma et al. comparan tres tipos de trasplantes (78):

- 20 bloques pediátricos
- 249 trasplantes con criterios estándar
- y 215 trasplantes de donante vivo

La supervivencia del injerto a los 5 años fue del 92%, 70%, y 88% respectivamente ($p=ns$). No hubo diferencias en la supervivencia del paciente entre los tres grupos. La incidencia de rechazo agudo fue significativamente mayor en los TDP (10%) comparado con los TDV (1%). Según los propios autores a su juicio esto se debe al empleo en la inmunosupresión de todos sus pacientes de inducción con Timoglobulina (desde el día 0 hasta el 3º día posttrasplante). Como critica a estos autores hay que considerar que si bien el empleo de Timoglobulina ha sido probablemente el determinante de una menor incidencia de rechazo, no realizan en su serie ningún análisis de las posibles complicaciones infecciosas posttrasplante asociadas frecuentemente al empleo de Timoglobulina. Por otro lado, parece comprensible que la menor incidencia de rechazo en los TDV sea de esperar dado el grado de compatibilidad previo a diferencia de lo que ocurre en los TDP.

Concluyen que los TDP tienen una excelente función renal y supervivencia comparable a los TDV gracias a una meticulosa técnica quirúrgica y a una adecuada selección del receptor (consideran que es preferible que los receptores tengan un peso menor a 70 kg), pero que esta técnica debiera ser realizada en centros con experiencia.

La edad del receptor

En este estudio la edad del receptor ($46,6 \pm 13,4$ años) no demostró asociación con las complicaciones quirúrgicas, no obstante la media de edad resulta menor que la media de edad de los TDA ($p=0,032$) debido a un intento de priorizar siempre a los receptores más jóvenes para estos injertos con la intención de disminuir las posibles complicaciones quirúrgicas considerando que el árbol vascular de estos pacientes se va a encontrar menos daño. En el resto de estudios analizados el rango de edad de los receptores empleado por cada uno de ellos varía ampliamente lo que hace difícil establecer una comparativa.

En total oposición a lo expuesto anteriormente se encuentra un artículo publicado en la Revista Mexicana de Trasplantes (127) en Septiembre-Diciembre del 2012 que defiende el trasplante de los bloque pediátricos a receptores añosos. Reporta un único caso de un receptor de 81 años que recibió un injerto en bloque de un donante de 4 años. No se describen complicaciones inherentes al trasplante y la función del injerto fue buena desde el primer momento; pero posteriormente aparecieron otras complicaciones inherentes a la edad del paciente y a su comorbilidad de base, presentando: neumonía atípica (resuelta con tratamiento), timoma (resuelto con resección), insuficiencia cardíaca por valvulopatía aórtica severa que requirió de recambio valvular, hidropiocoléctico (resuelto con colecistectomía), y carcinoma epidermoide de piel (reseccionado). Finalmente, describen que el paciente fallece con buena función renal a los 5 años del trasplante. Con estos resultados consideran que los bloques pediátricos se pueden trasplantar en receptores de edad

avanzada con seguridad y buenos resultados y que mejoran la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio en cuanto a función renal y supervivencia de estos injertos se debiera considerar un desacierto el trasplantar a receptores añosos con estos injertos por varios motivos:

- En primer lugar, la propia supervivencia de los injertos puede superar a la media de supervivencia del paciente añoso, como en el caso reportado

- En segundo lugar, los pacientes jóvenes suelen presentar un sistema vascular mucho menos deteriorado con lo que en teoría las cirugías debieran ser menos complejas y las complicaciones secundarias menores

- Y por último, dadas las características de los donantes actuales que cada vez suelen ser de mayor edad (criterios expandidos), injertos subóptimos... si empleamos estos injertos para donantes añosos la pregunta sería: ¿qué tipo de injertos vamos a emplear en los receptores jóvenes?

Complicaciones

Complicaciones vasculares

Las complicaciones vasculares son inherentes a la utilización de vasos de pequeño calibre. Han sido descritas muchas técnicas para la realización del TDP (87) como la anastomosis de los extremos distales de la aorta y cava tras el cierre del extremo proximal de ambos vasos a la arteria y vena iliacas externas; la anastomosis del extremo distal de la cava tras el cierre de su extremo proximal , y de las arterias renales con parche aórtico en terminolateral con la vena y arteria iliacas externas (técnica realizada en este estudio); utilizando parche de vena cava e interposición de arteria aorta; ambos riñones por separado o en serie ; con interposición de vena cava y arteria aorta (19). La técnica empleada en nuestro centro se realiza debido a su

sencillez practica y en un intento de evitar la producción de turbulencias en el extremo proximal arterial que pudieran predisponer a la aparición de trombosis arterial.

Tras la cuidadosa colocación del trasplante en bloque por parte de los cirujanos muchos de los injertos renales se pierden debido al acodamiento o enroscadura de los vasos posttrasplante, posiblemente debido a su pequeño tamaño hasta que logran alcanzar su mayor tamaño, lo cual les proporciona una gran movilidad y permite que puedan rotar sobre su eje vascular. En la literatura han sido descritas diferentes técnicas en un intento de evitar esta incidencia (87):

- La nefropexia al psoas con el empleo de pegamento biológico (63)
- La fijación del injerto renal en bloque en el retroperitoneo envuelto en una malla de vycril también con la intención de evitar problemas vasculares (128)
- El posicionamiento del injerto pediátrico en bloque en posición paraaórtica anastomosándose a la aorta y vena cava del receptor
- La colocación de uno de los riñones intraperitoneal y el otro extraperitoneal en un intento de evitar el pinzamiento vascular, disminuir la aparición de linfocele y aportar suficiente espacio para el rápido crecimiento de ambos (49)
- La implantación intraperitoneal del injerto con un flap suturado al pubis y al ligamento de Poupart (67)
- La pexia de los polos superiores de ambos riñones pediátricos entre sí (68)
- Para impedir la rotación de los vasos renales Reza Mahdavi et al. fijaron Los polos superiores de ambos injertos a él musculo ileopsoas (91).

Analizar las diferentes técnicas quirúrgicas de este tipo de trasplante resulta complejo debido a la escasa homogeneidad de los estudios publicados , los cuales, difieren en cuanto a edad de los donantes, edad de los receptores, protocolos de inmunosupresión, etc.

Beasley et al. en su serie de 16 TDP no presentan ninguna trombosis, lo que dista de lo descrito por otras series que reportan complicaciones vasculares entre un 14 y un 21%. Ellos consideran que puede ser debido a su técnica quirúrgica empleada (con la pexia de los polos superiores de los injertos), junto con una manipulación quirúrgica meticulosa y una generosa hidratación del paciente. Estas conclusiones se encuentran muy en la línea con nuestro estudio al resaltar la importancia del equipo quirúrgico, que en nuestra serie también resulta primordial para los resultados obtenidos. (68)

El grupo de Genovés Gascó et al. donde analizaban 19 TDP, describe que presentaron complicaciones vasculares 5 casos. El primero de ellos corresponde a uno de los donantes más pequeños de la serie con 5,5 meses de vida y 6 kg. de peso. que sufrió una trombosis de la arteria renal izquierda que supuso la pérdida de este injerto y de forma paralela una estenosis de la arteria renal derecha que requirió angioplastia percutánea, con mejoría de la función renal tras la misma. El segundo y el tercer caso eran un donante de 5 días de vida y 3,5 kg de peso el primero y un donante de 15 meses y 8 kg. en los que sin existir previas complicaciones (salvo las inherentes al pequeño tamaño del bloque) desde el inicio permanecieron en oliguria detectándose en la primera ecografía realizada trombosis de todo el bloque pediátrico por lo que se decide trasplantectomía urgente. Estos tres pacientes se encuentran por debajo del peso mínimo establecido en nuestra serie y 2 de ellos por debajo de la edad de donante exigida en nuestro análisis. Los otros dos pacientes que presentaron complicaciones vasculares fueron por estenosis de arteria renal que se resolvió satisfactoriamente con angioplastia simple. No describen ninguna complicación urológica al igual que nuestra serie (77).

Probablemente, este grupo ha empleado donantes de muy bajo peso y de muy corta edad lo que les ha podido conducir a un aumento de las complicaciones quirúrgicas. Esto es debido a que las complicaciones vasculares guardan relación con la técnica quirúrgica y con la selección del donante.

En el estudio de Sharma et al. en los TDP no se produjeron complicaciones vasculares (78). La incidencia de complicaciones urológicas (de un 5%) fue comparable a lo obtenido en grandes series (6%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de creatinina entre los TDV y TDP ni al alta, ni al año ni tampoco a los 5 años posttrasplante. No emplearon de rutina anticoagulación para prevenir la trombosis de los TDP ya que en otros estudios la profilaxis anticoagulante no minimizó significativamente la trombosis temprana de los injertos (86), pero sí bajas dosis de aspirina que era suspendida a los tres meses salvo que el paciente presentara alguna otra indicación para su mantenimiento.

En nuestro estudio las pérdidas del injerto por complicaciones quirúrgicas fueron más frecuentes en los TDP (15% vs 2,2 % en TDA; $p < 0,001$) y en el 100% de los TDP la complicación quirúrgica fue trombosis vascular. Si analizamos detenidamente la Tabla 12 se puede observar como las pérdidas de los injertos de bloque pediátrico se han producido de forma escalonada a lo largo de los años y no en los inicios de este tipo de trasplante, como cabría esperar en cualquier curva de aprendizaje. En nuestra opinión, nuestra serie, ha pagado su particular "curva de aprendizaje" ya que esto podría estar en relación con la no creación por parte del equipo de trasplante de equipos quirúrgicos tutelados por cirujanos expertos en todas las cirugías. Por este motivo en la actualidad se están realizados equipos quirúrgicos formados por un cirujano de experiencia que tutoriza a otro cirujano en formación.

A la vista de la Tabla 12 se podría hipotetizar que si excluimos aquellos casos marcados en amarillo (que corresponderían a los donantes menores de 12 meses y a aquellos trasplantes no realizados por los cirujanos 1 y 2) el porcentaje que nos quedaría de pérdidas por trombosis quirúrgicas sería similar a lo descrito para el trasplante de donante adulto (6%).

En 6 casos de esta serie se produjo la trombosis de uno solo de los injertos del bloque, probablemente debido al potencial de crecimiento y desarrollo de estos riñones haya sido posible que el receptor haya subsistido con uno solo de los injertos

del bloque (66) . Otros grupos han descrito la trombosis de uno solo de los injertos con una posterior excelente función del injerto que sobrevive (129).

Históricamente se han reconocido como factores de riesgo para la trombosis vascular el prolongado tiempo de isquemia fría, los episodios de rechazo agudo, los receptores de raza negra, el tener trasplantes previos, y un IMC mayor o igual a 25 (64) . No obstante, existen grupos que no describen ningún caso de trombosis ni arterial ni venosa en su serie (130) (128). (91).

En nuestro estudio únicamente obtuvimos asociación significativa entre trombosis y cirujano ($p=0,045$), como ya ha sido descrita en estudios previos (86) y no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ni con la edad y peso del donante ni con la edad del receptor, ni con el empleo de heparina.

Numerosos autores hacen referencia a la necesidad de una técnica quirúrgica meticulosa (48), lo que a la vista de los resultados de esta serie es imprescindible.

Se ha sugerido por parte de algún autor que el uso de heparina parece ser capaz de prevenir la trombosis bilateral, habiendo observado una mayor pérdida de injertos renales por trombosis en aquellos que no reciben dicha profilaxis antitrombótica (86). Esto dista de los resultados obtenidos en nuestro estudio en los que no se ha encontrado asociación entre el empleo de heparina y la producción de las trombosis (aunque probablemente el tamaño muestral de trasplantes sin heparina sea pequeño para poder comparar y hubiera sido necesario la realización de un estudio de cohortes). El uso de heparina ha sido realizado en esta serie para minimizar el alto riesgo de estenosis y trombosis vascular reportado por otros grupos (131) (132) y por nuestra propia experiencia (86).

Strey et al. En su revisión de 56 TDP en su creencia de que con ello minimizarían las complicaciones tromboticas administraron profilaxis anticoagulante a todos sus receptores que comenzó a la hora de finalizar la cirugía excepto en los casos de sangrado. (71). Pedro Chacon et al. también consideran indicado su empleo (114) .

Según otros algunos autores la anticoagulación de rutina no ha demostrado afectar al riesgo de trombosis, y por este motivo no la emplean (97) (79) (72).

En cuanto, al empleo de heparina para la profilaxis de trombosis los resultados de las distintas series son contradictorios y probablemente fuera necesario la realización de estudios controlados para poder llegar a una conclusión sobre si es beneficioso su empleo.

El hecho de mantener con antiagregación a los pacientes TDP en sus primeros años parece un tanto exclusivo de esta serie ya que en la revisión de la literatura las referencias a este procedimiento son escasas. Por lo tanto es difícil el poder establecer hipótesis o comparar resultados. No obstante, a la luz de los resultados obtenidos no se encuentra motivo para no realizar esta profilaxis durante los primeros años.

Complicaciones de la vía urinaria

Históricamente una de los problemas de los riñones pediátricos eran las complicaciones urinarias (45).

Resulta llamativa la baja incidencia de complicaciones de la vía urinaria en esta serie. Otros autores han comunicado esta adversidad en un 6-28% de los casos (65) (62) (48) (95), existiendo otros grupos que han realizado exitosamente este tipo de trasplantes sin ningún tipo de complicación urinaria (99) (133) (128) (134) (135)

Son varias también las técnicas descritas para la realización de la anastomosis ureterovesical, implantándose los uréteres unidos o por separado, de forma intravesical o extravesical, con utilización de parche vesical que incluya ambos uréteres en un intento de conservar el mecanismo antirreflujo natural,...En este estudio se realiza la ureteroneocistostomía de forma extravesical por separado de ambos uréteres según técnica de Woodruff tutorizada por catéteres pielovesicales tipo doble J de forma rutinaria en un intento de evitar las complicaciones que puedan afectar a

dicha anastomosis. En cambio, otros autores, que también presentan baja incidencia de complicaciones de la vía urinaria, sugieren que no es preciso emplear la caterización ureteral sistemática, debiéndose reservar esta para aquellos casos en los que se sospecha la posible aparición de complicaciones urológicas no tanto por el calibre de los uréteres, sino mas bien por las características de la vejiga.

Hayes et al. también apoyan el uso de stents ureterales de rutina para los injertos procedentes de donantes menores de 6 años (43) (48) (91). Ratner et al. que refieren complicaciones urológicas en el 18,2% de los pacientes trasplantados con riñones de donantes menores de 5 años de edad, y que no implantaban habitualmente catéteres ureterales, se plantean la necesidad de su empleo rutinario. (48)

Las complicaciones urológicas descritas en algunas series consideramos, de acuerdo a nuestra experiencia, que probablemente sean tan reducidas tanto en nuestro grupo como en otros grupos gracias a la colocación de tutores ureterales en la cirugía (doble J) y a la inserción independiente de cada uréter en la vejiga. (69)

Pese a que en esta serie el porcentaje de linfocelos no supera a los descrito en el TDA, es cierto que algunas series describen un porcentaje más elevado, llegando a un 17%. Nghiem et al. obvia la formación de linfocelos mediante la intraperitonización del riñón medial. (19)

Estenosis de arteria renal (EAR)

Los TDP son más propensos a desarrollar estenosis de arteria renal (EAR) debido a la desproporción existente entre el tamaño de los vasos del donante y del receptor. La EAR es una causa de disfunción del injerto. Son pocos los autores que describen esta complicación en sus series, probablemente la revisión más amplia encontrada es la realizada por Marques et al. (84)

Otros autores, como Nghiem et al. describe 7 casos de EAR en su serie de 78 TDP que fueron exitosamente tratados con dilatación (70). Hobart et al. describen 2 casos de EAR en su serie de 33 TDP. Sureshkumar et al. (79) compara 72 TDP con 75 trasplantes de donante vivo y describe EAR en 5 TDP (6,9%), lo que resulta similar a lo reportado por Satterthwaite et al. (62). El diagnostico de la EAR se produjo en los 49 meses siguientes al trasplante (rango 4-120 meses). Ninguno de los TDP vio afectada su función tras la reparación mediante angioplastia.

Merckel et al. encontraron un incremento de la incidencia de EAR cuando usaban injertos pediátricos en receptores adultos lo que asociaban con la edad del donante, ya que observaron que por debajo de los 18 meses existía mayor propensión a tener esta complicación (66).

En el estudio de Marques et al. (que incluye las primeras EAR de TDP de esta serie) la EAR apareció en el 20% de los TDP (n=7) y en el 7,1% de los receptores de donante adulto. El tiempo de aparición de la EAR fue de 7 ± 1 mes en TDP y de 18 ± 17 meses en el otro grupo. La reestenosis apareció en un TDP y en 7 receptores del otro grupo. Como conclusión finaliza que los TDP presentan un mayor riesgo de EAR y que suele acontecer más precozmente. En cambio la reestenosis fue más frecuente en los receptores de donante adulto. (84)

En nuestro estudio con un número mucho mayor de pacientes la incidencia de EAR disminuye levemente al 16%, pero no obstante continua siendo significativamente mayor su incidencia respecto a los TDA. En todos los casos la EAR fue resuelta satisfactoriamente con la realización de angioplastia y/o colocación de stent, sin repercusión posterior en la función renal de los pacientes, al igual que en el resto de los artículos mencionados. Posterior al procedimiento fue observada una mejoría de las cifras tensionales que inicialmente originaron el diagnostico de la EAR.

Los riñones pediátricos aumentan significativamente de tamaño durante los primeros meses posttrasplante lo que requiere de un gran flujo sanguíneo. Los pequeños vasos de los donantes parecen ser insuficientes para soportar este

incremento de sangre requerido durante este periodo y las turbulencias de flujo observadas próximas al lado de la anastomosis pueden ser una posible causa de la formación de la lesión arteriosclerótica y del consiguiente estrechamiento de los vasos (84). Otras causas de EAR pueden ser los episodios de rechazo agudo, el procedimiento quirúrgico y la edad del donante. En esta serie no se encontró asociación significativa con rechazo, ni con el proceder quirúrgico ya que más del 50% de ellas se produjeron posteriormente al año de trasplante y más del 75% se produjeron a partir de los 6 meses, lo que hace poco probable que se encuentren relacionadas con la cirugía. Tampoco fue encontrada asociación con la edad del donante.

La realización de angioplastias y/o colocación de stent pese a tratarse de un proceso invasivo no parece presentar importantes dificultades técnicas para su realización en los receptores de TDP. Solo un paciente perdió uno de sus injertos tras un intento sin éxito de angioplastia pero preservó el otro injerto sin cambios relevantes en la función renal.

Receptores ideales

Pese a no existir unas pautas precisas que definan las características de los receptores ideales para este tipo de trasplante, numerosos autores hacen referencia a las características que intentan que cumplan los receptores de TDP:

- Csapo et al.: describe que sus receptores para riñones pediátricos tienden a ser más jóvenes, más delgados y más a menudo son mujeres en comparación con los receptores de TDA. (109)
- Ratner et al. describen que sus receptores de TDP fueron un poco más jóvenes y de menor tamaño que los que recibían TDA. (48) , también en esta línea esta Hobart et al (97).
- Strey et al. a personas de menor peso y no hipertensas con el fin de optimizar resultados. (71)

- Sureshkumar et al. se intentó evitar emplear como receptores a pacientes con historia de estados de hipercoagulabilidad, evitar receptores sensibilizados para minimizar el riesgo de rechazo, e intentar minimizar el tiempo de preservación (79).
- Keitel et al. considera que retrasplantes, tiempos prolongados de isquemia, receptores negros, y aquellos con un IMC superior a 24 deben ser considerados como factores de riesgo para peores resultados. (136)
- Bretan et al. consideran candidatos ideales a los primeros trasplantes, a los no diabéticos, sin riesgo de uropatía obstructiva (hombres menores de 50 años) y sin historia de infecciones urinarias o de vejiga neurógena. (72)
- Pedro Chacon et al. priorizando a adultos con IMC bajo y con pocos factores de riesgo inmunológico, médico y social. Considerando la selección del receptor elemento clave del éxito al usar estos riñones. (114)
- Hiramoto et al. receptores que sean más pequeños y con bajo riesgo médico, inmunológico, y social. Considerando que una adecuada selección del donante es la llave del éxito de estos trasplantes. Destaca que en su serie no hubo ningún retrasplante y todos los pacientes tuvieron unos niveles de PRA < 20%. (42)

De acuerdo, con los resultados obtenidos en esta serie se consideraría acertado todo lo anterior excepto el hecho de evitar a aquellos pacientes sensibilizados, ya que esto no casaría con los resultados obtenidos, al presentar nuestros pacientes menor incidencia de rechazo.

En consonancia con todo lo expuesto previamente se encuentra el hecho de que en nuestra serie se haya intentado priorizar siempre a aquellos receptores jóvenes y con un IMC en rango para intentar minimizar las complicaciones quirúrgicas y porque consideramos que estos pacientes serán los que probablemente se beneficien más de

este tipo de trasplantes debido a los resultados obtenidos en cuanto a función renal y supervivencia.

Inmunosupresión

Algunos autores han defendido en sus series el empleo de la inducción con OKt3 y/o Timoglobulina (128) (42, 137) argumentando el riesgo de rechazo que se relaciono en estudios previos en los TDP y el hecho de considerar que en el inmediato posttrasplante estos riñones pueden resultar extremadamente difíciles de biopsiar hasta que ellos se hayan hipertrofiado por lo que justifican la inmunosupresión a modo de profilaxis durante este periodo de vulnerabilidad. De acuerdo, con nuestros resultados no se encontraría para nada indicado el empleo de una inmunosupresión tan agresiva en este tipo de trasplantes. Mención aparte el destacar que estos autores tras el empleo de esta potente inmunosupresión no describen en sus series la incidencia de complicaciones infecciosas que con frecuencia se asocian con el empleo de inmunosupresión excesiva.

Muy lejos de nuestras teorías se encontraría Bretan et al. que atribuyen gran parte del éxito de su serie de TDP al empleo de una agresiva inmunosupresión también con OKt3. Este autor considera que la mayoría de los eventos trombóticos en estos trasplantes son realmente consecuencia de episodios de rechazo tempranos (137).

Datos actuales

Los resultados en cuanto a obtención de donantes pediátricos en nuestro país son escasos, durante el 2013 se han realizado 5 trasplantes renales en bloque procedentes de donantes <de 3 años (20). Consideramos que en España a diferencia del Reino Unido no se está produciendo esta pérdida de trasplantes pediátricos, pero no obstante, se podrían realizar igualmente auditorias.

En la revisión de la literatura cada vez son más los grupos que recientemente a la vista de los buenos resultados publicados están iniciando su andadura con este tipo de trasplantes y comienzan a publicar sus resultados (133) (138).

1. El trasplante de bloque pediátrico es un tipo de trasplante optimo y comparable en resultados a los trasplantes clásicos de donantes adultos de muerte cerebral.
2. El trasplante renal de bloque pediátrico aporta una excelente función renal a largo plazo en comparación con el trasplante de donante adulto.
3. El trasplante renal de bloque pediátrico presenta una menor tasa de rechazo agudo en comparación con el trasplante de donante adulto.
4. También presenta el trasplante renal de bloque pediátrico menos perdidas por fibrosis intersticial y atrofia tubular comparando con el trasplante de donante adulto.
5. El trasplante renal de bloque pediátrico aporta una buena supervivencia tras superar las complicaciones quirúrgicas iniciales.
6. La principal causa de pérdida de estos injertos viene representad por las complicaciones vasculares fundamentalmente trombosis vasculares en el periodo postoperatorio inmediato.
7. De acuerdo con nuestros datos dichas complicaciones se pueden minimizar contando con un equipo de cirujanos expertos tutorizados y con una meticulosa técnica quirúrgica junto con una adecuada selección tanto de donante como de receptor.
8. Los trasplante renal de bloque pediátrico presentan una alta incidencia de estenosis de arteria renal. Por este motivo es preciso un seguimiento estrecho en el posttrasplante con monitorización de la función renal y de la tensión arterial para detectar posibles estenosis de la arteria renal. No obstante, en la gran mayoría de los casos esta complicación se solventa satisfactoriamente (tras su diagnostico) con la realización de angioplastia y/o colocación de stent sin posteriores repercusiones en la función renal.

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Gomez Navarro R. [Prevalence of chronic kidney disease in hypertensive persons attended in primary care from Spain determined by application of estimating equations]. *Rev Esp Salud Publica.* 2009 May-Jun;83(3):463-9.
3. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia.*30(1):78-86.
4. ALM. DF. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España. *Nefrologia.* 2011;31:241-6.
5. J. ÁG. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Guías de la Sociedad Española de Nefrología.
6. Arias M. Manual de Trasplante renal. 2011.
7. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM, Bowen PA, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Jul;6(1):1-34.
8. Bertram L. Kasiske MGZ, Jeremy R. Chapman, Jonathan C. Craig, Henrik Ekberg,, Catherine A. Garvey MDG, Vivekanand Jha, Michelle A. Josephson, Bryce A. Kiberd,, Henri A. Kreis RAM, John M. Newmann, Gregorio T. Obrador, Flavio G. Vincenti,, Michael Cheung AE, Gowri Raman, Samuel Abariga, Martin Wagner, Balk aEM. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary 2009.
9. al. MFe. Guías SEN de Centros de Hemodiálisis. *Nefrología.* 2006;26(8).
10. (SEIMC). GdEdlepTGpalSEdElyMC. GESITRA. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. . 2ª Edición *Rev Esp de Trasplantes* 2004; 12 (4):259-76.
11. Juana Margarita Rufino Hernández DHM. Evaluación del receptor de trasplante renal. *Nefrologia.* 2010;pub1.ed80.chapter2834
12. Ortega F. Trasplante renal 2006.
13. Carrel D. [Operative Technic of Vascular Anastomoses and Visceral Transplantation]. *Lyon Med.* 1964 Dec 20;212:1561-8.
14. Puig JM. Historia del Trasplante renal

15. Hamilton DN, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet.* 1984 Sep;159(3):289-94.
16. E. Miranda RM, J.A. Fernandez-Represa. . Historia del trasplante renal en España. * Coordinadora Nacional de Trasplantes. . *Clicinas Urologicas de la Complutense.* 1999;7:15-29.
17. Sadler AM, Jr., Sadler BL, Stason EB. The uniform anatomical gift act. A model for reform. *Jama.* 1968 Dec 9;206(11):2505-6.
18. Landmark article Aug 5, 1968: A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *Jama.* 1984 Aug 3;252(5):677-9.
19. Gomez Vegas A, Blazquez Izquierdo J, Perez Contin MJ, Grimalt Alvarez J, Rabadan Marina M, Hermida Gutierrez JF, et al. [En bloc renal transplant from infant donors to adults]. *Arch Esp Urol.* 1998 Dec;51(10):1002-10.
20. Trasplante ONd. Datos de donacion y trasplante.
21. Lentine KL, Hurst FP, Jindal RM, Villines TC, Kunz JS, Yuan CM, et al. Cardiovascular risk assessment among potential kidney transplant candidates: approaches and controversies. *Am J Kidney Dis.* Jan;55(1):152-67.
22. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
23. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):235-42.
24. Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation--a prospective study. *Transplantation.* 1992 Oct;54(4):656-60.
25. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *Jama.* 2005 Dec 7;294(21):2726-33.
26. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1985 Feb 28;312(9):553-9.
27. Domingo Hernández¹ PC-dIN, Alfonso Muriel³, Pedro Ruiz-Esteban¹ y Manue, 2015 NMvnS. Mortalidad en lista de espera para trasplante renal. *Nefrologia.*
28. *Nefrologia SEd.* Registro de diálisis y trasplante renal. 2012.
29. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Mar;12(3):589-97.

30. Schold J, Srinivas TR, Sehgal AR, Meier-Kriesche HU. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul;4(7):1239-45.
31. Reese PP, Harhay MN, Abt PL, Levine MH, Halpern SD. New Solutions to Reduce Discard of Kidneys Donated for Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. Sep 14.
32. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA, et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1204-6.
33. Roake JA, Cahill AP, Gray CM, Gray DW, Morris PJ. Preemptive cadaveric renal transplantation--clinical outcome. *Transplantation*. 1996 Nov 27;62(10):1411-6.
34. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int*. 1998 Mar;53(3):767-72.
35. Huysmans K, Lins RL, Daelemans R, Zachee P, De Broe ME. Hypertension and accelerated atherosclerosis in endstage renal disease. *J Nephrol*. 1998 Jul-Aug;11(4):185-95.
36. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Feb;55(2):648-58.
37. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jul;40(1):82-9.
38. Herwig-Ulf Meier-Kriesche FKP, Akinlolu O Ojo, Steven M Rudich, Julie A Hanson, Diane M Cibrik, Alan B Leichtman and Bruce Kaplan. Effect of waiting time on renal transplant outcome

Kidney International 2000;58.
39. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Perez-Contín MJ, Fernandez C, Alvarez J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Feb;11(2):350-8.
40. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernandez C, Aviles B, Herrero JA, et al. Renal transplantation from suboptimal donors. *Transplant Proc*. 1998 Aug;30(5):2272-3.
41. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernandez C, Aviles B, Barrientos A. Renal transplantation from older donors: a single center experience. *Transplant Proc*. 1998 Aug;30(5):1793-4.
42. Hiramoto JS, Freise CE, Randall HR, Bretan PN, Tomlanovich S, Stock PG, et al. Successful long-term outcomes using pediatric en bloc kidneys for transplantation. *Am J Transplant*. 2002 Apr;2(4):337-42.

-
43. Hayes JM, Novick AC, Streem SB, Hodge EE, Bretan PN, Graneto D, et al. The use of single pediatric cadaver kidneys for transplantation. *Transplantation*. 1988 Jan;45(1):106-10.
44. Gourlay W, Stothers L, McLoughlin MG, Manson AD, Keown P. Transplantation of pediatric cadaver kidneys into adult recipients. *J Urol*. 1995 Feb;153(2):322-5 6.
45. Neumayer HH, Huls S, Schreiber M, Riess R, Luft FC. Kidneys from pediatric donors: risk versus benefit. *Clin Nephrol*. 1994 Feb;41(2):94-100.
46. Yagisawa T, Kam I, Chan L, Springer JW, Dunn S. Limitations of pediatric donor kidneys for transplantation. *Clin Transplant*. 1998 Dec;12(6):557-62.
47. Gruessner RW, Matas AJ, Dunn DL, Lloveras G, Payne WD, Sutherland DE, et al. A comparison of pediatric versus adult cadaver donor kidneys for transplantation. *Transplant Proc*. 1990 Apr;22(2):361-2.
48. Ratner LE, Cigarroa FG, Bender JS, Magnuson T, Kraus ES. Transplantation of single and paired pediatric kidneys into adult recipients. *J Am Coll Surg*. 1997 Nov;185(5):437-45.
49. Nghiem DD. En bloc transplantation of kidneys from donors weighing less than 15 kg. into adult recipients. *J Urol*. 1991 Jan;145(1):14-6.
50. Ángel Gómez Vegas JBI, Gloria Bocardo Fajardo,, Francisco Jose Jimenez Penick JADM, Cristina Fernandez Perez ASMyLRE. Influencia de la edad del receptor en el trasplante renal realizado con órganos procedentes de donantes infantiles. *Archivos españoles de Urologia*. 2003;56(5):491-5.
51. Baquero A, Ketel B, Himmel D, Smith K, Geditz G, Scott N, et al. Successful transplant outcomes using pediatric en bloc kidneys into adult recipients. *Transplant Proc*. 2008 Apr;40(3):732-3.
52. Carrel A. Transplantation in Mass of the Kidneys. *J Exp Med*. 1908 Jan 1;10(1):98-140.
53. Martin LW, Gonzalez LL, West CD, Swartz RA, Sutorius DJ. Homotransplantation of both kidneys from an anencephalic monster to a 17 pound boy with Eagle-Barret syndrome. *Surgery*. 1969 Sep;66(3):603-7.
54. Meakins JL, Smith EJ, Alexander JW. En bloc transplantation of both kidneys from pediatric donors into adult patients. *Surgery*. 1972 Jan;71(1):72-5.
55. Uemura T, Liang J, Khan A, Kwon O, Ghahramani N, Wang L, et al. Outcomes of transplantation of single pediatric renal allografts equal to or more than 6 cm in length. *Transplantation*. Mar 27;89(6):710-3.
56. Lam VW, Laurence JM, Robertson P, Hawthorne W, Ryan BJ, Lau HM, et al. En bloc paediatric kidney transplant: is this the best use of a scarce resource? *ANZ J Surg*. 2009 Jan-Feb;79(1-2):27-32.
57. Foss A, Gunther A, Line PD, Brabrand K, Holdaas H, Hartmann A, et al. Long-term clinical outcome of paediatric kidneys transplanted to adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb;23(2):726-9.
-

-
58. Pelletier SJ, Guidinger MK, Merion RM, Englesbe MJ, Wolfe RA, Magee JC, et al. Recovery and utilization of deceased donor kidneys from small pediatric donors. *Am J Transplant*. 2006 Jul;6(7):1646-52.
59. Sureshkumar KK, Patel AA, Arora S, Marcus RJ. When is it reasonable to split pediatric en bloc kidneys for transplantation into two adults? *Transplant Proc*. Nov;42(9):3521-3.
60. Maluf DG, Carrico RJ, Rosendale JD, Perez RV, Feng S. Optimizing recovery, utilization and transplantation outcomes for kidneys from small, ≤ 20 kg, pediatric donors. *Am J Transplant*. Oct;13(10):2703-12.
61. Modlin C, Novick AC, Goormastic M, Hodge E, Mastroianni B, Myles J. Long-term results with single pediatric donor kidney transplants in adult recipients. *J Urol*. 1996 Sep;156(3):890-5.
62. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, Shidban H, Mendez RG, Bogaard T, et al. Outcome of en bloc and single kidney transplantation from very young cadaveric donors. *Transplantation*. 1997 May 27;63(10):1405-10.
63. Minana Lopez B, Fernandez Aparicio T, Diaz Gonzalez R, Polo Villar G, Aguirre Benites F, Fraile Gomez B, et al. [Experience with kidney transplantation with children as donors]. *Arch Esp Urol*. 2000 Jun;53(5):431-42.
64. Bresnahan BA, McBride MA, Cherikh WS, Hariharan S. Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of united network for organ sharing data. *Transplantation*. 2001 Jul 27;72(2):256-61.
65. Borboroglu PG, Foster CE, 3rd, Philosophe B, Farney AC, Colonna JO, Schweitzer EJ, et al. Solitary renal allografts from pediatric cadaver donors less than 2 years of age transplanted into adult recipients. *Transplantation*. 2004 Mar 15;77(5):698-702.
66. Merkel FK. Five and 10 year follow-up of En Bloc small pediatric kidneys in adult recipients. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1168-9.
67. Merkel FK. Transplantation of small en bloc kidneys including a horseshoe kidney from donors aged 2 to 60 months to adult recipients: a 13-year experience. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3783-4.
68. Beasley KA, Balbontin F, Cook A, Bloch M, McAlister VC, Lawen J, et al. Long-term follow-up of pediatric en bloc renal transplantation. *Transplant Proc*. 2003 Nov;35(7):2398-9.
69. Beltran S, Kanter J, Plaza A, Pastor T, Gavela E, Avila A, et al. One-year follow-up of en bloc renal transplants from pediatric donors in adult recipients. *Transplant Proc*. Oct;42(8):2841-4.
70. Nghiem DD, Schlosser JD, Hsia S, Nghiem HG. En bloc transplantation of infant kidneys: ten-year experience. *J Am Coll Surg*. 1998 Apr;186(4):402-7.
71. Strey C, Grotz W, Mutz C, Pisarski P, Furtwaengler A, Bluemke M, et al. Graft survival and graft function of pediatric en bloc kidneys in paraaortal position. *Transplantation*. 2002 Apr 15;73(7):1095-9.
-

-
72. Bretan PN, Jr., Friese C, Goldstein RB, Osorio RW, Tomlanovich S, Amend W, et al. Immunologic and patient selection strategies for successful utilization of less than 15 kg pediatric donor kidneys--long term experiences with 40 transplants. *Transplantation*. 1997 Jan 27;63(2):233-7.
73. Gomez-Campdera FJ, Anaya F, Robles R, Rengel-Aranda MA, Valderrabano F. Renal transplantation from anencephalic donors. *Nephron*. 1989;52(1):98-9.
74. Gomez-Campdera FJ, Robles NR, Anaya F, Rengel M, Albertos J, Luque A, et al. Kidney transplantation from anencephalic donors. Report of 5 cases and a review of the literature. *Child Nephrol Urol*. 1990;10(3):143-9.
75. Gomez-Campdera FJ, Albertos J, Anaya F, Rengel-Aranda MA. Re: En bloc kidney and bladder transplantation from an anencephalic donor into an adult recipient. *J Urol*. 1988 Dec;140(6):1553-4.
76. Lorente D, Trilla E, Seron D, Moreso J, Morote J. Current status of pediatric donor en bloc kidney transplantation to young adult recipients. *Actas Urol Esp*. Jun;37(6):383-6.
77. B. Genovés Gascó, A. Plaza Martínez, S. Beltrán Catalán, T. Pastor Navarro, Monzón IMPyEO. Trasplante renal en bloque de donantes pediátricos en receptores adultos: un reto quirúrgico. *Angiología*. 2013;65((6)):205---10.
78. Sharma A, Fisher RA, Cotterell AH, King AL, Maluf DG, Posner MP. En bloc kidney transplantation from pediatric donors: comparable outcomes with living donor kidney transplantation. *Transplantation*. Sep 15;92(5):564-9.
79. Sureshkumar KK, Reddy CS, Nghiem DD, Sandroni SE, Carpenter BJ. Superiority of pediatric en bloc renal allografts over living donor kidneys: a long-term functional study. *Transplantation*. 2006 Aug 15;82(3):348-53.
80. Portoles J, Maranes A, Prats D, Torrente J, Marron B, Perez-Contin MJ, et al. Double renal transplant from infant donors. A good alternative for adult recipients. *Transplantation*. 1996 Jan 15;61(1):37-40.
81. Maranes A, Herrero JA, Marron B, Marques M, Cruceyra A, Portoles J, et al. Functional glomerular reserve in recipients of en bloc pediatric transplant kidneys. *Transplantation*. 1998 Mar 15;65(5):677-80.
82. al.: HJAe. Trasplante renal en adultos utilizando riñones en bloque de donantes pediátricos. 1998
83. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M, Perez-Contin MJ, Fernandez-Perez C, Contreras E, et al. Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury? *Transplantation*. 2001 Feb 15;71(3):381-6.
84. Marques M, Prats D, Sanchez-Fructuoso A, Naranjo P, Herrero JA, Contreras E, et al. Incidence of renal artery stenosis in pediatric en bloc and adult single kidney transplants. *Transplantation*. 2001 Jan 15;71(1):164-6.
-

-
85. Sanchez-Fructuoso A, Prats D, Fernandez-Perez C, Contreras E, Barrientos A. Study of nonimmunological factors that could be contributed to development of acute vascular rejection. *Transplant Proc.* 2002 Feb;34(1):360.
86. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Perez-Contin MJ, Marques M, Torrente J, Conesa J, et al. Increasing the donor pool using en bloc pediatric kidneys for transplant. *Transplantation.* 2003 Oct 27;76(8):1180-4.
87. Hernandez Sanchez JE, Gomez Vegas A, Blazquez Izquierdo J, Grimalt Alvarez J, Perez Contin MJ, Rabadan Marina M, et al. [En bloc transplantation of pediatric donor kidneys to adult receptors]. *Arch Esp Urol.* 2007 Mar;60(2):137-46.
88. Dave RV, Hakeem AR, Dawrant MJ, Ecuyer CL, Lewington AJ, Attia MS, et al. Renal Transplantation From Pediatric Donors in the United Kingdom. *Transplantation.* 2015 Sep;99(9):1968-75.
89. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
90. Schneider JR, Sutherland DE, Simmons RL, Fryd DS, Najarian JS. Long-term success with double pediatric cadaver donor renal transplants. *Ann Surg.* 1983 Apr;197(4):439-42.
91. Mahdavi R, Arab D, Taghavi R, Gholamrezaie HR, Yazdani M, Simforoosh N, et al. En bloc kidney transplantation from pediatric cadaveric donors to adult recipients. *Urol J.* 2006 Spring;3(2):82-6.
92. Moore PS, Farney AC, Sundberg AK, Rohr MS, Hartmann EL, Iskandar SS, et al. Experience with dual kidney transplants from donors at the extremes of age. *Surgery.* 2006 Oct;140(4):597-605; discussion -6.
93. el-Agroudy AE, Hassan NA, Bakr MA, Foda MA, Shokeir AA, Shehab el-Dein AB. Effect of donor/recipient body weight mismatch on patient and graft outcome in living-donor kidney transplantation. *Am J Nephrol.* 2003 Sep-Oct;23(5):294-9.
94. Nghiem DD, Cottingham EM, Hsia S. Transplantation of the extreme age donor kidneys. *Transplant Proc.* 1993 Feb;25(1 Pt 2):1567.
95. Drakopoulos S, Koukoulaki M, Vougas V, Apostolou T, Hadjiyannakis EI, Hadjiconstantinou V. Transplantation of pediatric kidneys to adult recipients: an analysis of 13 cases. *Transplant Proc.* 2004 Dec;36(10):3161-3.
96. Smith AY, Van Buren CT, Lewis RM, Kerman RH, Kahan BD. Short-term and long-term function of cadaveric kidneys from pediatric donors in recipients treated with cyclosporine. *Transplantation.* 1988 Feb;45(2):360-7.
97. Hobart MG, Modlin CS, Kapoor A, Boparai N, Mastroianni B, Papajcik D, et al. Transplantation of pediatric en bloc cadaver kidneys into adult recipients. *Transplantation.* 1998 Dec 27;66(12):1689-94.
98. Burrows L, Knight R, Polokoff E, Schanzer H, Panico M, Solomon M. Expanding the donor pool with the use of en bloc pediatric kidneys in adult recipients. *Transplant Proc.* 1996 Feb;28(1):173-4.
-

-
99. El-Sheikh MF, Gok MA, Buckley PE, Soomro N, Jacques BC, Manas DM, et al. En bloc pediatric into adult recipients: the Newcastle experience. *Transplant Proc.* 2003 Mar;35(2):786-8.
100. Kootstra G, West JC, Dryburgh P, Krom RA, Putnam CW, Weil R, 3rd. Pediatric cadaver kidneys for transplantation. *Surgery.* 1978 Mar;83(3):333-7.
101. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Jan;10(1):167-81.
102. Hayes JM, Steinmuller DR, Streem SB, Novick AC. The development of proteinuria and focal-segmental glomerulosclerosis in recipients of pediatric donor kidneys. *Transplantation.* 1991 Nov;52(5):813-7.
103. Nghiem DD, Hsia S, Schlosser JD. Growth and function of en bloc infant kidney transplants: a preliminary study. *J Urol.* 1995 Feb;153(2):326-9.
104. Ruff T, Reddy KS, Johnston TD, Waid T, McKeown W, Khan T, et al. Transplantation of pediatric en bloc cadaver kidneys into adult recipients: a single-center experience. *Am Surg.* 2002 Oct;68(10):857-9.
105. Bhayana S, Kuo YF, Madan P, Mandaym S, Thomas PG, Lappin JA, et al. Pediatric en bloc kidney transplantation to adult recipients: more than suboptimal? *Transplantation.* Aug 15;90(3):248-54.
106. Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner BM, Tilney NL. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation.* 1997 Feb 27;63(4):519-28.
107. Rasmussen A, Davies HF, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation.* 1995 Mar 27;59(6):919-21.
108. Sun J, Sheil AG, Wang C, Wang L, Rokahr K, Sharland A, et al. Tolerance to rat liver allografts: IV. Acceptance depends on the quantity of donor tissue and on donor leukocytes. *Transplantation.* 1996 Dec 27;62(12):1725-30.
109. Csapo Z, Knight RJ, Podder H, Kerman RH, Schoenberg L, Katz SM, et al. Transplantation of single pediatric kidneys into adult recipients. *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):697-8.
110. Zhang R, Paramesh A, Florman S, Yau CL, Balamuthusamy S, Krane NK, et al. Long-term outcome of adults who undergo transplantation with single pediatric kidneys: how young is too young? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;4(9):1500-6.
111. Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Kayler LK. Single versus en bloc kidney transplantation from pediatric donors less than or equal to 15 kg. *Transplantation.* 2008 Jul 27;86(2):264-8.
112. Harmon WE, Stablein D, Alexander SR, Tejani A. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation.* 1991 Feb;51(2):406-12.
-

113. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation*. 1994 May 27;57(10):1450-4.

114. Pedro Méndez-Chacón AV, Carmen Berríos , Miguel Camacho Trasplante renal en bloque de donantes pediátricos

Anales de la Facultad de medicina

2005 ene./mar. 2005;66(1).

115. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. 1982 Sep 9;307(11):652-9.

116. Feehally J, Harris KP, Bennett SE, Walls J. Is chronic renal transplant rejection a non-immunological phenomenon? *Lancet*. 1986 Aug 30;2(8505):486-8.

117. Paul LC. Functional and histologic characteristics of chronic renal allograft rejection. *Clin Transplant*. 1994 Jun;8(3 Pt 2):319-23.

118. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Aug;3(2):162-9.

119. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*. 1981 Jul;241(1):F85-93.

120. Tamatani T, Miyasaka M. Identification of monoclonal antibodies reactive with the rat homolog of ICAM-1, and evidence for a differential involvement of ICAM-1 in the adherence of resting versus activated lymphocytes to high endothelial cells. *Int Immunol*. 1990;2(2):165-71.

121. Simons JL, Provoost AP, De Keijzer MH, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Pathogenesis of glomerular injury in the fawn-hooded rat: effect of unilateral nephrectomy. *J Am Soc Nephrol*. 1993 Dec;4(6):1362-70.

122. Radeke HH, Resch K. The inflammatory function of renal glomerular mesangial cells and their interaction with the cellular immune system. *Clin Investig*. 1992 Sep;70(9):825-42.


123. Sterzel RB, Schulze-Lohoff E, Marx M. Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int Suppl*. 1993 Jan;39:S26-31.

124. Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG, Tilney NL, Brenner BM. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: insights from experimental studies in rats. *Kidney Int Suppl*. 1995 Dec;52:S38-42.

125. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. 1983 Apr;23(4):647-55.

126. Barrientos A, Portoles J, Herrero JA, Torralbo A, Prats D, Gutierrez-Millet V, et al. Glomerular hyperfiltration as a nonimmunologic mechanism of progression of chronic renal rejection. *Transplantation*. 1994 Mar 15;57(5):753-6.
127. Federico Mendoza-Sánchez GG-dO, *, Sergio Sánchez-Vergara AZ-G, § Eduardo Angulo-López,II, Luis Ángel Pelayo-Orozco EG-E. Trasplante de riñones en bloque: el receptor más viejo con el donante más joven realizado en México. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2012;1(1):38-42.
128. Chinnakotla S, Leone JP, Taylor RJ. Long-term results of en bloc transplantation of pediatric kidneys into adults using a vicryl mesh envelope technique. *Clin Transplant*. 2001 Dec;15(6):388-92.
129. Arroyo-Lopez R S-UJ, Colorado Garcia A, Camacho-Trejo VF, Castillo-Chavira G, Aragon-Tovar AR. Trasplante renal en bloque: reporte de un caso. *Revista Mexicana de Urologia*. 2008;68(5):303-6.
130. Amante AJ, Kahan BD. En bloc transplantation of kidneys from pediatric donors. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):852-6; discussion 6-7.
131. Gruber SA, Chavers B, Payne WD, Fryd DS, Canafax DM, Simmons RL, et al. Allograft renal vascular thrombosis--lack of increase with cyclosporine immunosuppression. *Transplantation*. 1989 Mar;47(3):475-8.
132. Broyer M, Gagnadoux MF, Sierro A, Fischer AM, Revillon Y, Jan D, et al. [Prevention of vascular thromboses after renal transplantation using low molecular weight heparin]. *Ann Pediatr (Paris)*. 1991 Jun;38(6):397-9.
133. Raza SS, Ravula PK, Hakeem AR, Lodge PA, Baker RJ, Ahmad N. En bloc kidney transplant from young pediatric donors: a scope to increase the donor pool. *Exp Clin Transplant*. Jun;12(3):261-4.
134. Talbot D, Balupuri S, Gerstenkorn C, Rix D, Abusin K, Manas D. "En bloc" paediatric renal donors into adult recipients -- the Newcastle technique. *Transpl Int*. 1999;12(2):152-5.
135. Nicolas Roberto Robles FJGC, Fernando Anaya, Jose Albertos y Fernando Valderrábano. Kidneys from donors less than 5 years of age for transplantation: how to use them? *ARCHIVOS ESPAÑOLES DE UROLOGÍA* · 1989 JANUARY 1989;42(6):545-8.
136. Keitel E, Fasolo LR, D'Avila AR, Didone EC, Santos AF, Rocha LM, et al. Results of en bloc renal transplants of pediatric deceased donors into adult recipients. *Transplant Proc*. 2007 Mar;39(2):441-2.
137. Bretan PN, Koyle M, Singh K, Barba L, Ward H, Sender M, et al. Improved survival of en bloc renal allografts from pediatric donors. *J Urol*. 1997 May;157(5):1592-5.
138. Mwipatayi BP, Leong CW, Subramanian P, Picardo A. En bloc kidney transplant from an 18-month-old donor to an adult recipient: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 4(11):948-51.
-

X. ANEXOS

Unidad de Trasplante Renal 		CONSENTIMIENTO INFORMADO
Código:	Versión: 01	Página 1 de 2

Anexo 1. Consentimiento informado

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento

Antes de proceder a la firma del consentimiento informado le rogamos lea la siguiente información.

Aspectos Generales

La participación en el estudio es completamente voluntaria y su decisión no afectará su atención médica. Los objetivos del estudio, riesgos, inconvenientes, molestias o cualquier otro tipo de información sobre el mismo que usted requiera le serán facilitados por su médico. Si usted brinda su consentimiento, en cualquier momento puede revocarlo e incluso solicitar la destrucción o eliminación de datos de carácter particular.

Título del Estudio

“Trasplante renal de donante en bloque pediátrico vs donante adulto vs donante en asistolia en el Hospital Clínico San Carlos (1990-2013)”.


Objetivo del Estudio

Analizar los resultados de los trasplantes renales realizados en la unidad durante el periodo de tiempo descrito, comparando los obtenidos de asistolia con los de muerte encefálica.

Beneficios Esperados

Se espera encontrar datos que nos ayuden a mejorar los procesos relacionados con el trasplante renal que se realizan en esta unidad. Esto podría repercutir positivamente en todos los enfermos pertenecientes a esta unidad de trasplante.

Posibles Efectos Adversos Derivados del Estudio

Unidad de Trasplante Renal 		CONSENTIMIENTO INFORMADO
Código:	Versión: 01	Página 2 de 2

Al tratarse de un estudio descriptivo o de recolección de datos, no se espera causarle ningún efecto adverso.

Confidencialidad de los Datos y Seguridad de la Información Clínica

Toda la información que se obtenga durante el estudio será confidencial y ni usted ni sus datos, en ningún caso, estarán identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 del 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos. Los datos del estudio podrán ser publicados en revistas científicas pero su identidad permanecerá confidencial.

Información Adicional

El presente estudio y su respectivo Consentimiento Informado han sido aprobados por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y se realizará cumpliendo la legislación vigente en España para este tipo de estudios.

Su médico y/o miembros de su equipo están a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación al procedimiento del estudio.

<p style="text-align: center;">CONSENTIMIENTO</p>
<p>Yo, (Nombre y apellidos)</p> <p>Con DNI.....</p> <p>Manifiesto que he leído con detenimiento el documento, he entendido todas las</p>

explicaciones y he podido realizar cuantas preguntas he estimado oportunas. Por ello doy mi consentimiento para participar en el estudio.

Fecha y firma:.....

Nombre y firma del responsable que ha proporcionado la información:

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la medicina

SE LE PROPORCIONARÁ UNA COPIA DE ESTE DOCUMENTO SI LO SOLICITA

Anexo 2. Clasificación de Banff.

Table 1. Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies^a

1. Normal, see Definitions	
2. Antibody-mediated rejection	
Rejection demonstrated to be due, at least in part, to anti-donor antibody	
A. Immediate (hyperacute)	
B. Delayed (accelerated acute)	
3. Borderline changes: "Suspicious" for acute rejection	
This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of mild tubulitis (1 to 4 mononuclear cells/tubular cross section) and at least 1	
4. Acute/active rejection	
<u>Type (Grade)</u>	<u>Histopathological findings</u>
IA	Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of moderate tubulitis (>4 mononuclear cells/tubular cross section or group of 10 tubular cells)
IB	Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of severe tubulitis (>10 mononuclear cells/tubular cross section or group of 10 tubular cells)
IIA	Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)
IIB	Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)
III	Cases with "transmural" arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells (v3 with accompanying lymphocytic inflammation)
5. Chronic/sclerosing allograft nephropathy ^b	
<u>Grade</u>	<u>Histopathological findings</u>
Grade I (mild)	Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy without (a) or with (b) specific changes suggesting chronic rejection
Grade II (moderate)	Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (a) or (b)
Grade III (severe)	Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy and tubular loss (a) or (b)
6. Other	Changes not considered to be due to rejection, see Table 14.

^a The recommended format of report is a descriptive narrative signout followed by numerical codes in parentheses. Categorization should in the first instance be based solely on pathologic changes, then integrated with clinical data as a second step. More than one diagnostic category may be used if appropriate.

^b Glomerular and vascular lesions help define type of chronic nephropathy: chronic/recurrent rejection can be diagnosed if typical vascular lesions are seen.

Ref. 7 de Increasing the pool using ana

Anexo 3. Score de Remuzzi

El score consiste en valorar semicuantitativamente cuatro compartimentos de cada riñón: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos. A cada compartimento se le da una puntuación de 0 a 3. Por tanto, la puntuación máxima que puede tener cada riñón es 12. Lo más habitual es que los datos de los riñones sean simétricos, es decir, que saquen más o menos la misma puntuación los dos riñones.

Cuando el score es entre 0 y 3, esos riñones se destinan a trasplante renal simple (un riñón para una persona). Cuando el score es entre 4 y 6, los riñones se destinan a trasplante doble, es decir, dos riñones para una misma persona, porque cada uno tiene menos filtrado glomerular, pero los dos juntos funcionarían como un riñón con score de 0-3.

Anexo 4. Índice de comorbilidad Charlson

Valora la edad y la presencia de:

- Infarto de miocardio
- Insuf. cardíaca congestiva
- Enf. vascular periférica
- Enf. cerebrovascular
- Demencia
- EPOC
- Enf. tejido conectivo
- Hepatopatía leve
- Ulcus péptico
- DM sin afectación orgánica
- DM con afectación orgánica
- Hemiplejía
- IRC
- Tumor sin metástasis
- Leucemia
- Linfoma
- Enf. Hepática moderada severa
- Tumor Sólido con metástasis
- SIDA

El **índice de Charlson** relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente. En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 pto, comorbilidad baja: 2 ptos y alta > 3 ptos.

Referencias : Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation"

Infarto agudo de miocardio: Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos. Insuficiencia cardíaca: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm. de diámetro.

Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.

Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico. Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.

Úlcera gastroduodenal: Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por ulcus (incluye hemorragia digestiva alta).

Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.

Hemiplejia: Evidencia de hemiplejia o paraplejia por cualquier causa. Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes en diálisis o con creatinina > 3mg/dl de forma repetida.

Hepatopatía crónica leve: Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).

Hepatopatía crónica moderada/severa: Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía). Diabetes: Pacientes con insulina o hipoglicemiantes orales pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta). Diabetes con lesión órganos diana: Evidencia de

retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.

Tumor o neoplasia sólida: Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.

Leucemia: Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.

Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldestrom y mieloma.

***SIDA definido:** No incluye portadores asintomáticos. Actualmente este parametro implica una menor mortalidad que cuando se publicó este Indice.

Anexo 5. Presentación en congresos

Resultados preliminares de esta tesis han sido presentados en las siguientes sociedades:

XI Reunión de la Sociedad Madrileña de Nefrología (Alcalá de Henares, Junio 2015)

- Poster: "Trasplante renal de bloque pediátrico y sus complicaciones quirúrgicas"
- Ponencia oral: "Trasplante renal en bloque pediátrico: 25 años de experiencia".

XLV Congreso de la Sociedad Española de Nefrología (Valencia, 3-6 de Octubre del 2015)

- Poster: "Complicaciones quirúrgicas en receptores de trasplante renal en bloque pediátrico"
- Ponencia oral: "25 años de experiencia de trasplante renal de bloque pediátrico"

Anexo 6. Índice de figuras

Figura 1 Tratamiento sustitutivo de la IRC. España 2013	32
Figura 2 Trasplante renal. Actividad en España. 1993-2013	33
Figura 3 Van Manen J, Am J Kidney Dis 2002; 40:82-89 (37)	38
Figura 4 Van Manen J, Am J Kidney Dis 2002; 40:82-89 (37)	38
Figura 5 Riesgo de muerte. (38)	39
Figura 6 Actividad de trasplante renal en bloque. España 1991-2013.	48
Figura 7 Parte de quirófano del primer trasplante en bloque realizado en el HCSC.	55
Figura 8 Técnica quirúrgica del trasplante de bloque pediátrico. (87)	69
Figura 9 Evolución del aclaramiento de creatinina post-trasplante.....	79
Figura 10 Evolución función renal en el tiempo	80
Figura 11 Retraso función inicial del injerto.....	82
Figura 12 Retraso función inicial del injerto (tipo 1 y 2) ajustado por edades	84
Figura 13 Probabilidad de estar libre de rechazo	86
Figura 14 Probabilidad de estar libre de rechazo vascular	87
Figura 15 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por la presencia de retraso función inicial.....	91
Figura 16 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por anticuerpos preformados	92
Figura 17 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por tratamiento con Timoglobulina.....	93

Figura 18 Probabilidad de no presentar rechazo vascular estratificado por edad del receptor	94
Figura 19 Relación EAR con peso del donante ($P=0,045$)	96
Figura 20 Pérdidas por trombosis quirúrgicas según tipo de trasplante	98
Figura 21 Pérdidas por trombosis quirúrgicas ajustadas por cirujano	101
Figura 22 Supervivencia el injerto según tipo de trasplante.....	108
Figura 23 Supervivencia del injerto (a partir del tercer mes posttrasplante).....	109
Figura 24 Supervivencia del injerto a partir del tercer mes posttrasplante ajustado a tipo de trasplante y edad	111
Figura 25 Supervivencia del paciente	117
Figura 26 Causas de muerte	118

Anexo 6. Índice de tablas

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes.....	76
Tabla 2 Características inmunológicas de los pacientes	77
Tabla 3 Aclaramiento de creatinina post-trasplante expresado en medias y desviaciones estándar	81
Tabla 4 Evolución de la proteinuria post-trasplante	81
Tabla 5 Porcentaje de pacientes con retraso en la función inicial del injerto (medida como necesidad de diálisis en el inmediato post-trasplante).....	83
Tabla 6 Porcentaje de pacientes con retraso en la función inicial del injerto (medida como no mejoría de la función renal el primer día post-trasplante)	83
Tabla 7 Incidencia de rechazo entre ambos grupos	85
Tabla 8 Análisis univariable de rechazo agudo vascular y características demográficas	88
Tabla 9 Análisis univariable de rechazo agudo vascular y características inmunológicas	89
Tabla 10 Modelo logístico para evaluar la asociación de variables a la incidencia de rechazo	95
Tabla 11 Relación edad del donante y estenosis de arteria renal.....	97
Tabla 12 Serie de casos de trasplante en bloque perdidos por trombosis vasculares...	99
Tabla 13 Análisis de regresión logística para las pérdidas del injerto	104
Tabla 14 Datos de supervivencia según tipo de trasplante	108
Tabla 15 Datos de supervivencia del injerto según tipo de trasplante	110

Tabla 16 Datos de supervivencia del injerto a partir del tercer mes posttrasplante ajustado a tipo de trasplante y edad	111
Tabla 17 Analisis univariado	113
Tabla 18 Análisis multivariante.....	115
Tabla 19 Análisis multivariante incluyendo proteinuria y función renal	116
Tabla 20 Probabilidad acumulada de supervivencia del paciente	117
Tabla 21 Principales series de trasplante de bloque pediátrico.....	122

Drakopoulos (95): es ética y moralmente aceptable que los riñones pediátricos sean trasplantados siempre como primera opción en receptores pediátricos. Pero, en caso de no existir receptores pediátricos el órgano podría ser dado a un receptor adulto.